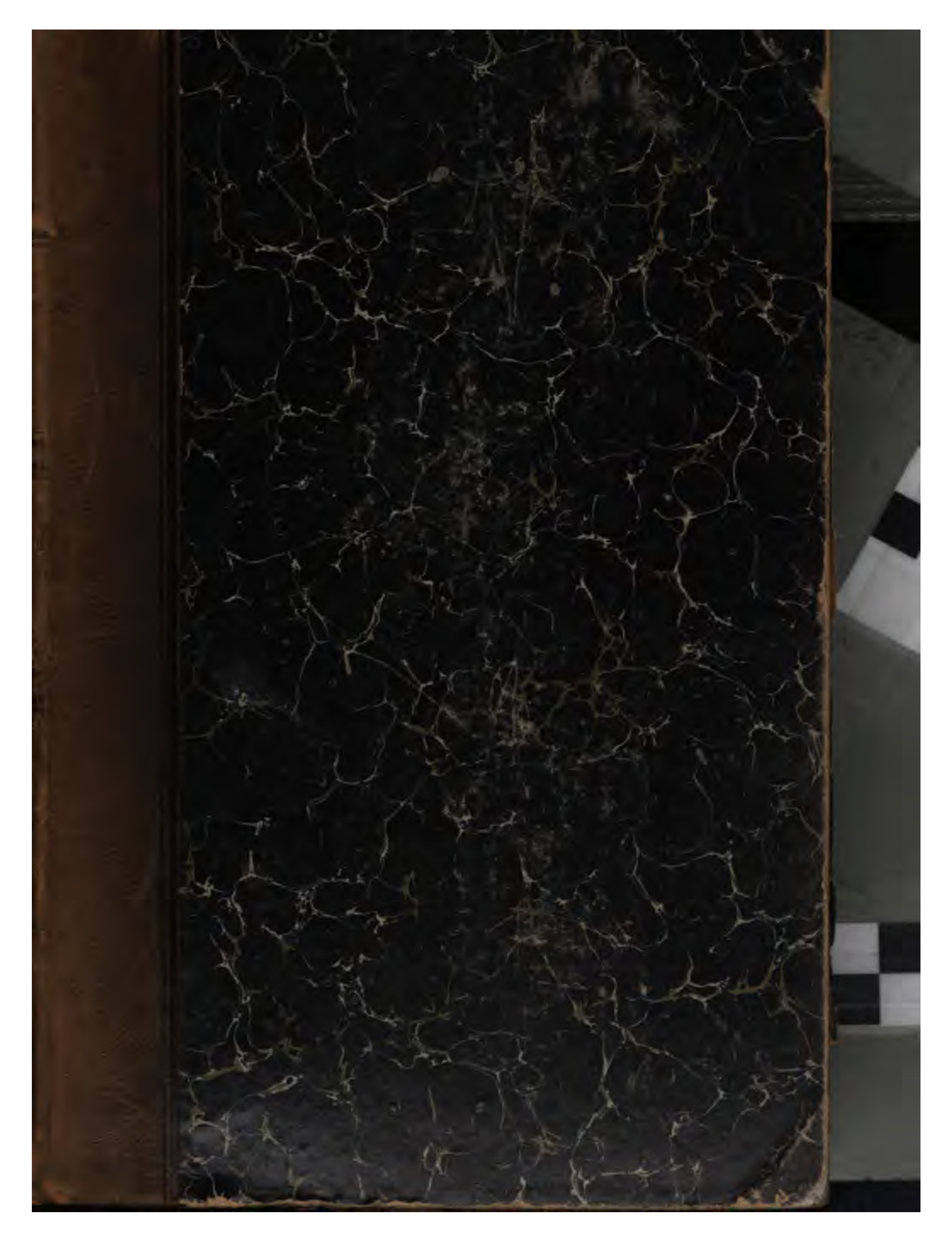
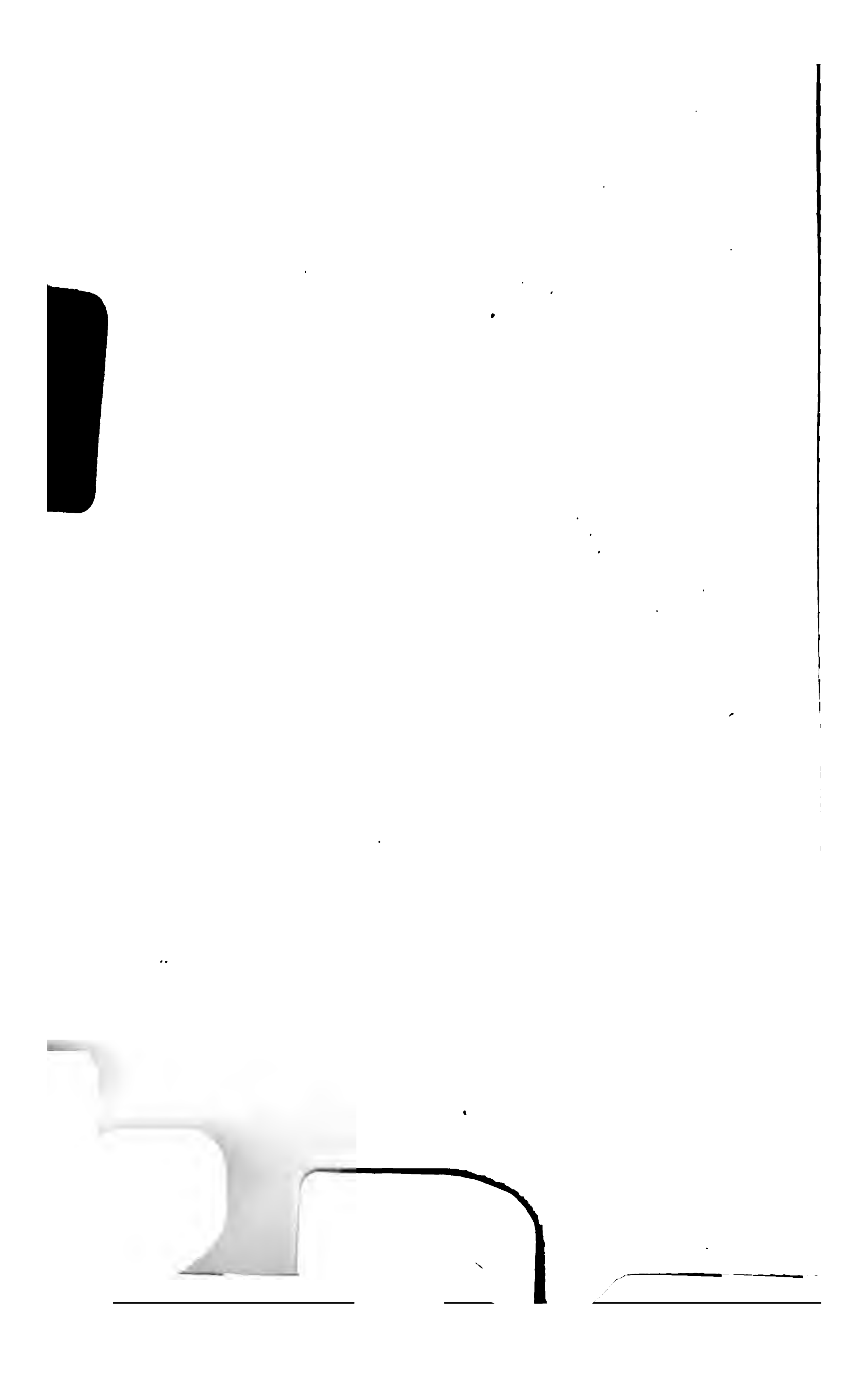




SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

HUNDERTDREIZEHNTER BAND.

WIEN, 1904.

AUS DER KAISERLICH-KÖNIGLICHEN HOF- UND STAATSDRUCKEREI.

IN KOMMISSION BEI KARL GEROLD'S SOHN,

BUCHHÄNDLER DER KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

SITZUNGSBERICHTE

DER

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN KLASSE

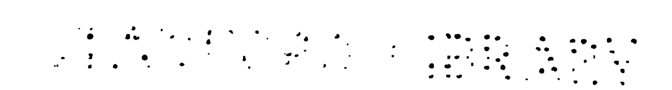
DER KAISERLICHEN

AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

CXIII. BAND. ABTEILUNG III.

JAHRGANG 1904. — HEFT I BIS X.

(MIT 16 TAFELN UND 42 TEXTFIGUREN.)



WIEN, 1904.

AUS DER KAISERLICH-KÖNIGLICHEN HOF- UND STAATSDRUCKEREI.

IN KOMMISSION BEI KARL GEROLD'S SOHN,

BUCHHÄNDLER DER KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

INHALT.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. I. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Die Kohlehydrate des Serumglobulins

(II. Mitteilung[1])

von

Dr. med. et phil. **Leo Langstein.**

(Ausgeführt mit Subvention der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 3. März 1904.)

I. Einleitung.

In der ersten Mitteilung über diesen Gegenstand hatte ich von Versuchen berichtet, die die Charakterisierung der aus Blutglobulin abspaltbaren reduzierenden Monosen bezweckten. Sicher identifiziert wurden die Glukose und ein Aminozucker von unbekannter Konstitution, während darüber, ob die nachgewiesene Fruktose präformiert war, nichts Sicheres ausgesagt werden konnte. Ebensowenig ließen sich genauere Daten über die Natur sicher vorhandener Kohlehydratsäuren geben.

Bezweckten die im folgenden mitzuteilenden Versuche[2] auch in erster Linie die Charakterisierung des aus Blutglobulin abspaltbaren polymeren, nicht reduzierenden Kohlehydrates,

[1] Die I. Mitteilung ist in den Monatsheften. Vorgelegt in der Sitzung am 7. Mai 1903.

[2] Dieselben wurden zum größten Teil noch im Laboratorium der medizinischen Klinik in Basel fertiggestellt und nur durch einige wenige Versuche späterhin vervollständigt. Wenn dieselben auch keineswegs abgeschlossen sind, vielmehr noch manche Frage offen gelassen wurde, deren Lösung weiterer Forschung vorbehalten bleiben muß, habe ich mich doch zu einer neuerlichen Mitteilung entschlossen: nicht nur, um mir die weitere Mitarbeit an diesem interessanten Gegenstande zu sichern, sondern auch, weil seit meiner ersten Mitteilung Tatsachen bekannt wurden, deren Erklärung die Resultate meiner Versuche zu Hilfe kommen.

so haben die Untersuchungen doch auch Ergebnisse gefördert, welche gestatten, auch bezüglich der Natur der reduzierenden Aminohexose genauere Angaben zu machen. Die Art der Bindung des Traubenzuckers an das Blutglobulin ist durch experimentelle Arbeiten, welche durch meine erste Mitteilung angeregt entstanden sind, in ein interessantes Licht gerückt worden. Es scheint danach tatsächlich, daß meine seinerzeit geäußerte Hypothese, der im Blutglobulin enthaltene Traubenzucker sei nur Transportzucker und demnach nur in lockerer chemischer Bindung mit dem Eiweiß, ihre Begründung findet; auch die Ergebnisse älterer und neuerer, von ganz anderen physiologischen Gesichtspunkten aus unternommener Arbeiten können in ähnlichem Sinne gedeutet werden. In dem letzten, nur biologischen Betrachtungen gewidmeten Abschnitt dieser Arbeit wird dies näher auseinanderzusetzen sein.

II. Zur Kenntnis des polymeren stickstoffhaltigen Kohlehydrates mit Bemerkungen über das tierische Gummi.

Zur Darstellung des polymeren Kohlehydrates aus Serumglobulin hat sich K. A. H. Mörner[1] bekanntlich der Spaltung mit siedendem Wasser bedient; ich konnte nachweisen, daß es sich auch durch über ein Jahr währende peptische Verdauung aus Bluteiweiß bildet.[2]

Bei den hier mitzuteilenden Versuchen wurden andere Methoden der Darstellung des polymeren Zuckers versucht. In erster Linie kam das durch Pavy und Weydemann[3] gegebene Verfahren in Anwendung.

Je 100 *g* Blutglobulins wurden mit einem Liter 10prozentiger Kalilauge digeriert.

[1] K. A. H. Mörner, Reduzierende Substanz aus dem Globulin des Blutserums. Zentralbl. f. Physiol. 7, 581.

[2] L. Langstein, Zur Kenntnis der Endprodukte der peptischen Verdauung. Hofmeisters Beiträge 1, 507.

[3] Weydemann, Über das tierische Gummi und seine Darstellbarkeit aus Eiweiß. Inaug. Diss., Marburg 1896; vergl. F. Müller, Beiträge zur Kenntnis des Murins und einiger damit verwandter Eiweißstoffe. Zeitschr. f. Biol. 42, 468.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Kalilauge ungefähr drei bis vier Stunden auf dem Wasserbad einwirken zu lassen; man erreicht allerdings denselben Effekt, wenn man Alkali wochenlang bei gewöhnlicher Temperatur mit dem Blutglobulin in Berührung hält; aus Gründen der Zeitersparnis wurde ersterer Methode der Vorzug gegeben.

Nach dem Erkalten wurde mit Schwefelsäure neutralisiert, filtriert und auf ungefähr 150 *cm* eingedampft (bei einer 40° nicht übersteigenden Temperatur des Wasserbades). Die sich beim Eindampfen bildenden Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Schließlich wurde die resultierende dickflüssige Lösung unter beständigem Rühren in soviel Alkohol gegossen, daß die Konzentration desselben schließlich ungefähr 80prozentig war. Er wurde 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatte sich eine braune klebrige Masse an den Wänden und am Boden des Gefäßes abgesetzt, und die klare gelbbraun gefärbte alkoholische Lösung konnte von derselben abgegossen werden. Die klebrige Masse gab eine im Verhältnis zur äußerst intensiven Reaktion nach Molisch schwache Biuretreaktion. Sie wurde in wenig heißem Wasser gelöst und nochmals durch Alkohol gefällt. Nach dreimaliger Umfällung war sie vollkommen frei von Biuretreaktion gebenden Substanzen. Unmittelber nach der Fällung bestand sie aus weißgelben Flocken, die beim Filtrieren zu einer dunkelbraunen schmierigen Masse zusammenflossen und nach dem Trocknen im Exsikkator über Schwefelsäure eine braunige harzige Masse darstellten, die pulverisiert und der Analyse unterworfen wurde. Dabei zeigten die verschiedenen, jedoch nach derselben eben beschriebenen Methode dargestellten Präparate derartige Differenzen in den Analysenwerten, insbesondere im Stickstoffgehalt, daß meine ursprüngliche Meinung, es handle sich um ein einheitliches Produkt, fallen mußte. Ich verzichte auf die Wiedergabe der Analysen und bemerke nur, daß die Stickstoffwerte von 7—11% variierten. Ein Präparat zeigte einen Stickstoffgehalt von 5·8%.

War also auch der Stickstoffgehalt zu erheblich, als daß an eine bloße Verunreinigung des Polysacharids mit anderen stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten des Eiweiß-

körpers gedacht werden konnte, und durch die Versuche mit Sicherheit erwiesen, daß die Muttersubstanz eines der reduzierenden Globulinzucker eine stickstoffhaltige Polyose sei, erschien es doch ausgeschlossen, durch die eingeschlagene Methodik zu einem einheitlichen Produkt zu gelangen, dessen Studium Aussicht auf Ermittlung der Konstitution des Polysacharids eröffnete.

Erfolgreicher gestalteten sich die Versuche, als ich die Methode, die S. Fränkel[1] zur Darstellung reinen Albamins aus Eiereiweiß anwandte, auf das Globulin übertrug.

Je 100 *g* reinen Blutglobulins wurden mit 50 *g* Ätzbaryts und der zu seiner Lösung erforderlichen Menge Wassers 8—14 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde von dem ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und der Baryt durch vorsichtigen Zusatz von ganz verdünnter Schwefelsäure quantitativ ausgefällt. Wenn das zu einem beträchtlichen Volumen angewachsene Filtrat weder Schwefelsäure noch Baryt enthielt, wurde demselben solange konzentrierte Bleiacetatlösung und Ammoniak zugesetzt, als noch ein dichter Niederschlag entstand. Dieser wurde nach dem Absetzen wiederholt mit stark verdünnter Ammoniaklösung dekantiert, auf der Nutsche abgesaugt, und mit ammoniakalischem, schließlich mit destilliertem Wasser gewaschen. Der Niederschlag wurde nun in Wasser aufgeschwemmt und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Durch das Filtrat von Schwefelblei wurde solange Luft geleitet, bis auch keine Spur davon sich mit Bleiacetatpapier nachweisen ließ. Die Lösung, die nur geringe Biuretreaktion zeigte, wurde bei ganz niederer Temperatur im Vakuum konzentriert und dann in das zehnfache Volumen absoluten Alkohols unter beständigem Rühren eingetropft. Dabei fiel ein weißer Niederschlag, der abfiltriert, mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen wurde; derselbe zeigte nur mehr eine äußerst schwache Biuretreaktion, hingegen eine äußerst intensive Reaktion nach Molisch-Udranszky.

---

[1] S. Fränkel, Über die Spaltungsprodukte des Eiweißes bei der Verdauung. II. Mitteilung: Über die Reindarstellung der sogenannten Kohlehydratgruppen des Eiweißes. Sitzungsbericht der kaiserl. Akademie der Wissenschaften, mathem.-naturw. Klasse, Bd. CVII, 1 Abt. IIb.

Auf dem Platinblech hinterblieben bei der Verbrennung nur geringe Mengen von Asche. Die Lösung der Substanz reduzierte nicht, wurde sie jedoch kurze Zeit mit verdünnter Salzsäure gekocht, gewann sie starke Reduktionskraft für Fehling'sche Lösung. Es unterlag demnach keinem Zweifel, daß die mit geringen Mengen Biuretreaktion gebender Körper verunreinigte Muttersubstanz eines reduzierenden Globulinzuckers vorlag. Die Eiweißcharakter tragenden Beimengungen wurden nach S. Fränkel durch Tannin abzuscheiden versucht. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz, die äußerst hygroskopisch war, in Wasser gelöst und tropfenweise mit Tannin versetzt, solange noch ein Niederschlag entstand. Der geringe Überschuß von Tannin wurde mit essigsaurem Blei, dieses durch Schwefelwasserstoff entfernt. Anstatt dieses Verfahren ein zweitesmal zu wiederholen, habe ich die stark konzentrierte Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und einige Tropfen konzentrierter Phosphorwolframsäurelösung zugefügt. Von dem geringen entstandenen Niederschlag wurde nach zwölfstündigem Stehen abfiltriert, der Überschuß an Phosphorwolframsäure ebenso wie die Schwefelsäure durch Baryt quantitativ ausgefällt. Die resultierende Lösung gab weder die Biuret- noch die Millon'sche Reaktion andeutungsweise, nach Konzentration derselben war erstere spurenweise wahrzunehmen. Das Polysacharid war demnach fast frei von Beimengungen und wurde durch Fällung mit Alkohol, Waschen mit absolutem Alkohol und Äther in Form eines gelblichweißen, hygroskopischen Pulvers gewonnen. Dieses schmolz nicht, zersetzte sich bei ungefähr 200° nach schnellem Erhitzen und zeigte, nach Lassaigne untersucht, stark positive Reaktion. Seine Lösung löste Kupfer in alkalischer Lösung, reduzierte dieses jedoch nicht beim Kochen. Mit verdünnter Salzsäure gekocht, reduzierte sie hinterher sowohl Fehling's als Nylander's Reagenz.

Eine kleine Menge der Substanz mit Phloroglucin und Salzsäure erhitzt, zeigte nach längerer Zeit eine schwache Rotfärbung. Ein Niederschlag bildete sich nicht. Die Reaktion auf Pentose, respektive Glykuronsäure, durch Kochen mit Orcin-Salzsäure in der gewöhnlichen Weise angestellt, fiel negativ

aus, ebenso die Ehrlich'sche Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd.

Beim Schütteln der wässerigen Lösung der Substanz mit Benzoylchlorid und Alkali fiel ein gelber körniger Niederschlag aus, der nur sehr schwer in heißem Alkohol löslich, beim Erkalten aus diesem partiell ausfiel.

In kristallisiertem Zustand wurde der Benzoylester nicht erhalten. Die Stickstoff- und Kohlenstoffanalysen dreier nach derselben Methode dargestellter Präparate führte leider nicht zu Werten, die für eine bestimmte Formel sprachen.

Präparat I hatte einen Stickstoffgehalt von 6·2%
» II » » » » 6·5%
» III » » » » 5·3%

Während ich durch über ein Jahr lang währende peptische Verdauung ein polymeres Kohlehydrat aus Bluteiweiß abspalten konnte, das für die Formel eines Dihexosamins stimmende Analysenwerte gab, gelang die Darstellung eines solchen durch Alkalispaltung auf keine Weise. Die Gründe dieser Tatsache aufzuklären — Versuche über den Einfluß der peptischen und tryptischen Verdauung auf die Abspaltung eines polymeren Kohlehydrates aus Blutglobulin sind bereits im Gange — behalte ich mir für die nächste Mitteilung vor.

Die Darstellung der von Biuretreaktion gebenden Stoffen freien, durch Alkalispaltung erhältlichen Muttersubstanz des reduzierenden Kohlehydrates war mit so vielen Schwierigkeiten verknüpft und erforderte so geraume Zeit, daß für das Studium der Spaltungsprodukte nicht die gereinigte Substanz, sondern der durch Alkohol fällbare Sirup als Ausgangsmaterial gewählt wurde.

Die aus 500 *g* Blutglobulins dargestellte klebrige Masse wurde mit 300 *cm*³ 2·2prozentiger Salzsäure auf dem Wasserbade drei Stunden lang erhitzt. Die Lösung reduzierte dann ungefähr so stark wie eine 0·8prozentige Traubenzuckerlösung und drehte nach rechts.

Sie war bräunlich gefärbt und gab eine mäßig starke Biuretreaktion.

Nach halbstündigem Kochen mit Tierkohle und Ausfällung eines Niederschlages durch 20 *cm*³ konzentrierter Phosphorwolframsäurelösung wurde eine klare, nicht gefärbte Lösung erhalten, die stark reduzierte. Die Kohlehydrate wurden in der üblichen Weise als Benzoylester abgeschieden. Ein Teil derselben löste sich leicht in kaltem Alkohol, ein anderer, in diesem nicht löslich, wurde aus heißem Alkohol mehrmals umkristallisiert. Dabei resultierten schließlich einige Millimeter lange, glänzende Nadeln mit einem konstanten Schmelzpunkt von 202° (unkorr). Der Stickstoffgehalt des Präparates betrug 1·98% (nach Dumas). Sowohl der Schmelzpunkt als die Stickstoffzahl ließ demnach schließen, daß Pentabenzoylglukosamin vorlag. Damit stimmten auch Kristallform und die Löslichkeitsverhältnisse des Esters.

In meiner ersten Mitteilung konnte über die Natur der Aminohexose nichts Näheres ausgesagt werden. Gegen das Vorliegen von Glukosamin schienen der hohe Stickstoffgehalt, der zu niedrige Schmelzpunkt von 196° und die Tatsache zu sprechen, daß es mir nicht gelang, durch Oxydation des Globulins Norisozuckersäure zu erhalten. Auf Grund des hier mitgeteilten Befundes bedarf meine zuerst geäußerte Meinung wohl einer Korrektur. Daß es seinerzeit nicht gelang, Norisozuckersäure zu erkalten, erklärt sich vielleicht aus der geringen Menge im Globulin enthaltenen Glukosamins, und der seinerzeit gefundene hohe Stickstoffwert könnte ungezwungen auf Beimengung niedrig benzoylierter Ester bezogen werden.

Auch der in Alkohol lösliche Teil der Ester erwies sich, mit der Probe von Lassaigne untersucht, als stickstoffhaltig. Doch ist trotz dieses Umstandes nicht ausgeschlossen, daß in dieser Fraktion Glukosebenzoat enthalten war. Denn auch in meinen ersten Versuchen zur Aufklärung der Natur des Globulinzuckers habe ich oft nach Verseifung eines Stickstoff enthaltenden Bemoylestersyrups mit Natriumaetlylat Gärfähigkeit der reduzierenden Zuckerlösung beobachten können. Daß diese Tatsache aber nur so zu deuten ist, daß Glukosaminestern auch Glukoseester beigemengt sind und nicht etwa erst eine Bildung von Glukose aus Glukosamin durch Alkaliwirkung statthat, davon haben mich Versuche überzeugt, die ich im

Institut Emil Fischer's mit reinen Glukosaminbenzoaten anstellte. Bei der Verseifung dieser, die durch Natriumaethylat bewirkt wurde, habe ich niemals Lösungen erhalten, die auch nur eine Spur von Gärfähigkeit zeigten. Andererseits ist es außerordentlich schwierig, aus einem Gemenge von Glukose- und Glukosaminbenzoaten durch fraktionierte Lösung und Fällung mit Äther und Ligroin respektive Petroläther die verschiedenen Ester zu isolieren und dies eigentlich nur bei zufällig gelungener maximaler Benzoylirung möglich. Denn ich konnte mich überzeugen, daß die niedrig benzoylierten Glukosaminister auch partiell in Petroläther löslich sind.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchung über das polymere Kohlehydrat des Blutglobulins könnte auf Grund des Mitgeteilten folgendermaßen lauten:

Aus Serumglobulin läßt sich sowohl durch Spaltung mit Wasser, wie K. A. H. Mörner gezeigt hat, als auch durch Spaltung mit Kalilauge und Baryt eine Substanz darstellen, welche die weitgehendste Ähnlichkeit mit dem aus anderen Eiweißkörpern dargestellten Polysacharid insbesondere dem Albamin von S. Fränkel zeigt. Es unterscheidet sich jedoch von demselben durch den negativen Ausfall der Ehrlich'schen Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd. Ein Spaltungsprodukt desselben ist Glukosamin.

Auf Grund der Anschauungen, die Landwehr und andere Autoren über den Begriff des sogenannten »tierischen Gummis« entwickelten, repräsentiert eigentlich auch das polymere Kohlehydrat aus Blutglobulin ein solches. In dem Aufsatze über »die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß« in den Ergebnissen der Physiologie bin ich auf Grund der Kritik von Untersuchungen über das tierische Gummi zu der Konsequenz gekommen, die von Landwehr gewählte Bezeichnung »tierisches Gummi« nicht weiter zu gebrauchen, da dasjenige, wofür sie eingeführt wurde, nämlich ein stickstoffreies polymeres Kohlehydrat als Paarling eines Eiweißkörpers, bis jetzt tatsächlich nicht bekannt ist. Denn alle bisher bekannten aus Eiweißkörpern abgespaltenen Polyosen haben sich hinterher als stickstoffhaltig erwiesen, und so ist es auch mit der im Globulin gebundenen. Doch weicht diese

in einigen Punkten von den bisher bekannten, insbesondere denen der Mucine und Mukoide ab. So gibt sie nicht die Dimethylamidobenzaldehydreaktion Ehrlich's, woraus wir schließen können, daß die Glukosaminkomponente anders gebunden ist als in den Mucinen und Mukoiden. Die Tatsache, daß sich aus Blutglobulin neben Glukosamin auch Glukose abspalten läßt, sagt natürlich noch nichts darüber, ob diese auch ein Spaltungsprodukt der hier beschriebenen Polyose ist. Untersuchungen darüber sind erst im Gange. Doch legt der in den Präparaten außerordentlich wechselnde Stickstoffgehalt den Gedanken nahe, daß dieselben ein wechselndes Gemenge einer stickstoffreichen und einer stickstoffreien Substanz repräsentieren. Das ist selbstverständlich vorläufig nur eine Hypothese; vielleicht liegt auch hier der Grund für die differierenden Stickstoffwerte in demselben Moment, das Weydemann als Ursache derselben beim Mucin annimmt — »daß nämlich je nach dem Grad der Alkaliwirkung dem Mucin bald näher, bald fernerstehende, den Kohlehydratkomplex enthaltende Abbauprodukte abgespalten werden«.

Die Entscheidung bleibt dem Resultate der Untersuchung über das durch fermentative Spaltung isolierte Kohlehydrat vorbehalten.

III. Über die Bindung des Traubenzuckers im Globulin und deren physiologische Bedeutung.

Die in der ersten Arbeit über diesen Gegenstand mitgeteilte Tatsache, daß im Globulin gebundener Traubenzucker enthalten sei, wurde von Bial[1] und Blumenthal[2] bestätigt. Bial untersuchte gut ausgewaschenes Blutglobulin (10 *g* wurden mit dem hundertfachen Volumen Wassers ausgekocht, das abfiltrierte Kochwasser gab konzentriert keine Spur einer Zuckerreaktion) mit seinem kombinierten Reagenz und fand eine stark positive Reaktion. Ebenso verfuhr Blumenthal.

---

[1] M. Bial, Über die Verwendung der Orcin-Eisenchloridreaktion zur Untersuchung von Kohlehydraten und Eiweißkörpern. Zeitschr. f. klin. Med. 50. Bd. H. 5 und 6.

[2] Blumenthal, Verhandlungen des Vereines für innere Medizin zu Berlin, 1903 und Deutsche med. Wochenschr. 1903.

Dieser hat weiterhin Untersuchungen über das Verhalten des Blutglobulinzuckers bei gut genährten und bei phlorhizindiabetischen Tieren angestellt und gefunden, daß bei den ersteren reichlich gebundener Zucker, bei letzteren nur wenig von demselben vorhanden sei. Wenn diese Versuche, da sie nicht quantitativ, sondern nur mit Hilfe einer Farbreaktion angestellt sind, uns auch nur in oberflächlicher Weise über die physiologische Bedeutung des Globulinzuckers orientieren, erfährt doch durch sie meine seinerzeit geäußerte Hypothese, die ich einleitend erwähnte, Bedeutung.

Es lohnt aber auch der Mühe, zu zeigen, daß in der Literatur bereits eine Reihe von Versuchen vorliegt, die eine eiweißartige Bindung des Traubenzuckers wahrscheinlich machten.

Schenck[1] hat schon frühzeitig an eine eiweißartige Bindung von Blutzucker gedacht. Otto Loewi[2] hat in seinen schönen Untersuchungen über die Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion — er konnte zeigen, daß bei keinem Versuch am phlorhizinvergifteten Hund durch intensivste Diurese die Ausscheidung des Zuckers irgendwie beeinflußt wird — das Wesen der Phlorhizinglykosurie dahin aufgeklärt, »daß die Nierenepithelien den Blutzucker aus seiner Bindung lösen«. Über die Art der Bindung spricht sich O. Loewi nicht weiter aus. Dafür, daß Zucker aus einer Bindung bei der Phlorhizinglykosurie freigemacht wird, sprechen auch Untersuchungen von Pavy, Brodie und Siau[3], die zeigten, daß das Durchströmen der überlebenden Niere mit Blut, dem Phlorhizin zugefügt ist, eine stärkere Zuckerabgabe durch den Harn verursacht, als der Zuckermenge im Blut entspricht.

Es ist sehr wohl möglich, daß der Zucker des Blutglobulins in keiner festeren Bindung ist als das Kristallwasser in Salzen und wir hätten dann im Globulinzucker nicht einen integrierenden Bestandteil des Eiweißmoleküls, sondern »fest gebundenen Blutzucker« zu sehen.

[1] Schenck, Pflügers Archiv, Bd. XLVII, S. 621, 1890.

[2] Otto Loewi, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. XLVIII.

[3] Pavy, Brodie und Siau, Über den Mechanismus der Phlorhizinglykosurie, Journ. of Physiol. 29, 967.

Erscheint mir diese Annahme auch am plausibelsten, so darf sie doch heute durch die vorliegenden Experimente nicht als sicher begründet angesehen werden. Es sei aber daran erinnert, daß schon vor dem Befund des aus Globulin gebundenen Traubenzuckers von einer lockeren Verbindung ehemisch-physikalischer Natur von Eiweiß mit Zucker von Schenck gesprochen wurde, der im Eiweißkoagulum trotz Auswaschens noch Zucker fand, und daß Bendix[1] ähnliche Versuche in gleicher Weise deutete.

Im Gegensatz zu dem Mitgeteilten spricht Bial — allerdings nur auf Grund von Farbreaktionsversuchen — von einer festeren Bindung der Hexose an das Albuminmolekül. Denn durch Verdauung des Blutglobulins hat er Peptone erhalten, die noch positiven Ausfall der Hexosenreaktion zeigten, also gebundenen Zucker enthielten.

Möglicherweise muß die physiologische Bedeutung der Globulinglukose auch noch in ganz anderer Richtung gesucht werden. Seegen,[2] der uns zu früh entrissene große Forscher auf dem Gebiet der Zuckerbildung im Organismus, hat in der letzten vor seinem Tode niedergelegten Arbeit berichtet, daß es seinen Bemühungen gelungen ist, aus der Leber ein völlig reines stickstoffhaltiges Kohlehydrat darzustellen, aus dem sich durch Säure Traubenzucker abspalten läßt. Wenn sich erweisen läßt, daß das polymere Kohlehydrat des Blutglobulins sich in gleicher Weise verhält, so könnten wir diese Tatsache im Sinne eines Abbaues eines Eiweißkörpers zu Traubenzucker deuten, wobei das stickstoffhaltige Kohlehydrat Seegens und die Glykoalbumosen von Simon[3] vielleicht die Zwischenprodukte darstellen.

---

[1] Bendix, Zur quantitativen Zuckerbestimmung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten. Zentralbl. f. Stoffwechsel u. Verdauungskrankh. II, 20, 521.

[2] Seegen, Über ein in der Leber gebildetes stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches durch Säure in Zucker umgewandelt wird. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. CXII. Mai 1903.

[3] Simon, Über das Vorkommen von Glykoalbumosen in der Leber. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49. S. 6, 457.

Pharmakodynamische Studien.

I. Beziehungen der physiologischen Ester- und Salzwirkung

von

Dr. **Wolfgang Pauli,**
Privatdozent für innere Medizin in Wien.

(Mit 2 Tafeln.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. März 1904.)

I.

Die Analyse der physiologischen Wirkung von Salzen und Estern wird dadurch eine verwickelte, daß diese Substanzen in den im lebenden Organismus verfügbaren Lösungsmitteln in Bestandteile zerfallen, deren Wirkungsanteile sich zur Summe der Gesamtwirkung zusammensetzen.

Bei den Salzen, die in der allgegenwärtigen Gewebsflüssigkeit größtenteils in ihre Ionen dissoziieren, wird neben dem individuellen Effekte der Ionen auch die »molekulare« Wirkung sämtlicher gelösten Teilchen (Ionen und Moleküle) berücksichtigt werden müssen, eine Notwendigkeit, welche Schmiedeberg als der erste in seiner klaren Weise betont hat. Neben spezifischen Besonderheiten, die in der Verschiedenheit der Salzionen begründet sind, bestehen somit gemeinsame Züge in der Salzvergiftung, die vor allem bei relativ indifferenten, in größerer Menge dem Tierkörper einverleibten Verbindungen hervortreten werden. Den Zusammenhang dieser allgemeinen Salzwirkung mit dem Eiweißfällungsvermögen der Salze (der Alkalien und des Magnesiums) hat Hofmeister erkannt und durch eine Reihe von Arbeiten im Vereine mit seinen Schülern begründet. Resorption und Diffusion und damit abführende oder harntreibende Eigenschaften der erwähnten Neutralsalze gehen in der Hauptsache der

Fähigkeit zur Proteïnfällung parallel. Die fortgesetzte Erforschung der Salzbeziehungen zu den Eiweißkörpern (Pauli) hat auch die Einsicht in den Mechanismus der physiologischen Salzwirkung zunehmend gefördert. Die Neutralsalzfällung der Proteïnstoffe setzt sich additiv aus den Wirkungen der beiden Ionen zusammen, die antagonistisch sind, indem das eine — wahrscheinlich das Kation — fällend, das Anion fällungshemmend wirkt. Dieser Antagonismus, der kaum anders als durch die entgegengesetzten elektrischen Ladungen der Salzionen und den amphoteren elektrischen Charakter der Eiweißkörper zu erklären ist, verrät sich auch im Tierversuche, soweit dies die Ionenkombinationen und spezifischen Einflüsse deutlich werden lassen. Die physiologischen Ionenwirkungen wachsen im allgemeinen mit dem Grade des Fällungs- oder Lösungsvermögens der betreffenden Ionen für Eiweiß. Zugleich sind die Kationen in der Regel starke Erreger der Nerven und Muskeln und erhöhen den Blutdruck, während die Anionen vielfach sedativ wirken und den arteriellen Druck herabsetzen. Manche den verschiedenen Salzen gemeinsamen Züge im Vergiftungsbilde wären demnach nicht auf die molekularen oder osmotischen Eigenschaften der Salzlösungen, sondern auf eine gewisse Übereinstimmung im Verhalten von Ionen desselben elektrischen Vorzeichens zu beziehen. Indem die Salze auch im lebenden Organismus an die eiweißartigen Bestandteile herantreten, nur in wässeriger Lösung wirken und nach den Erfahrungen zahlreicher Forscher als plasmolytisch wirksame Stoffe relativ schwer in die Zellen eindringen, treten sie in Gegensatz zu einer größeren Gruppe nichtionisierter Körper, zu denen auch die Ester gehören.

Die Ester und mit ihnen viele andere Stoffe vornehmlich der aliphatischen Reihe oder gewisse Gruppen derselben enthaltende Verbindungen besitzen, wie vor allem Overton in umfassenden Untersuchungen gezeigt hat, die Eigenschaft, mit großer Geschwindigkeit in die Zellen einzudringen. Dieses Penetrationsvermögen ist an die »Lipoidlöslichkeit« der Substanzen geknüpft, wobei ihr Verteilungscoefficient zwischen der wässerigen Gewebsflüssigkeit und den Zellipoiden: den Lezithinen, Cholesterin u. dgl. maßgebend ist. Daß dieser Ver-

teilungsfaktor zugleich die narkotische Kraft einer ganzen Reihe dieser Körper bestimmt, haben unabhängig voneinander die Versuche H. Meyers und Overtons dargetan.

Die Ester der verschiedenen Säuren, die hier für den Vergleich mit den entsprechenden Salzen in Frage kommen, weisen Differenzen der physiologischen Wirkung auf, welche für dasselbe Alkoholradikal durch die Variation der veresterten Säure bedingt sind. Diese Verschiedenheiten werden, soweit es sich um eine Änderung der physiologischen Eigenschaften des ganzen wirkenden Estermoleküls handelt, vorwiegend nur graduelle sein. Anders liegen die Verhältnisse, wenn man jenen Anteil des Esters berücksichtigt, der in den Körpersäften oder den Zellen verseift wird, wobei die folgenden Betrachtungen zunächst nur auf die rasch spaltbaren Verbindungen anorganischer Säuren mit niederen einwertigen Alkoholen ausgedehnt werden sollen. Bei der Esterzerlegung resultiert Alkohol und die freie Säure. Der erstere ändert die Wirkung des Esters qualitativ kaum. Ebenso sind die rasch neutralisierten Wasserstoffionen belangslos für die Abweichungen der Vergiftungsbilder verschiedener Ester. Es bleibt somit für spezifische Differenzen der physiologischen Esterwirkung im wesentlichen nur die Verschiedenheit der Anionen übrig. Auf diese Art wird die Esterwirkung unter Umständen vergleichbar mit der Wirkung von Salzen desselben Säureions, das an ein Kation von geringem individuellen Einfluß, z. B. Natrium geknüpft ist.

Ein erheblicher Unterschied wird jedoch voraussichtlich bestehen bleiben. Während das wirksame Anion eines Salzes nur langsam in die Zelle eindringt, wird dasselbe in Esterbindung leicht in diese eintreten und kann innerhalb derselben durch Verseifung frei werden. In dieser Richtung wären also charakteristische Veränderungen im Gange und Grade der Vergiftung zu erwarten, die im folgenden zum Gegenstande des Studiums gemacht worden sind. Eine wesentliche Bedingung muß aber erfüllt sein, wenn die vergleichende Prüfung mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden soll. Das Anion muß sich schon in verhältnismäßig geringen Dosen physiologisch kenntlich machen, da bei größeren Gaben die allgemeine Ester-

und Alkoholwirkung das Vergiftungsbild verdecken würde. So kann ein Alkylchlorid nicht in solchen Mengen eingeführt werden, daß eine spezifische Chorionenwirkung merkbar wird und aus ähnlichen Gründen sind Ester der Brom- und selbst Jodwasserstoffsäure zum Nachweise spezifischer Anioneneigenschaften wenig geeignet. Auch die durch eine besondere Giftwirkung auf das Blut ausgezeichneten Säureionen Cyan, Nitrit und Chlorat blieben außer Frage. Hingegen hat sich das nach unseren Erfahrungen reversible Eiweißniederschläge am meisten lösende Rhodanion als genügend pharmakologisch charakterisiert erwiesen, um das vergleichende Studium der physiologischen Salz- und Esterwirkung und damit ein besseres Verständnis beider zu ermöglichen.

In methodischer Hinsicht wäre zu bemerken, daß zwecks Vereinfachung des Vergiftungsbildes und des Vergleiches zumeist durch Curarisierung die Reaktion des motorischen Apparates tunlichst ausgeschaltet wurde. Als Versuchstiere dienten gewöhnlich Hunde, die teils mit Morphium, teils mit Äther analgesiert und nach Bedarf künstlich geatmet wurden. Die Versuche strebten eine für den Vergleich genügende Analyse der Kreislaufänderungen an.

Da mir die vollendete Technik des Herrn Prof. v. Basch zu Gebote stand, in dessen Laboratorium die Experimente größtenteils im Winter 1903 ausgeführt wurden, war deren glatte und in Bezug auf das geopferte Tiermaterial ökonomische Erledigung gesichert. Ein kleiner Teil der Versuche wurde mit Unterstützung des Assistenten Herrn Dr. Alfred Fröhlich vorgenommen. Beiden Herren spreche ich hier den wärmsten Dank aus.

II.

Wenn man von älteren Untersuchungen an ungeeigneten Rhodanverbindungen, wie dem Kalium- oder Quecksilbersalze absieht, war Paschkis[1] der erste, der die Rhodanwirkung am Kaltblütler und Säugetier einwandsfrei prüfte. Er stellte durch

[1] Medizinische Jahrbücher der Gesellsch. der Ärzte in Wien, 1885, p. 531.

Aufträufeln auf das bloßliegende Herz und durch intravenöse Injektion von gelöstem Rhodannatrium fest, daß dieses Salz durch Erregung der Hemmungsvorrichtungen die Schlagfolge des Herzens verlangsame und außerdem eine sehr beträchtliche Blutdrucksteigerung veranlasse. Für die Zwecke der vorliegenden Untersuchung bedurfte es einer eingehenderen Feststellung der Wirkungsdetails, die eine Prüfung der Rhodanwirkung mit verschiedenen Versuchsanordnungen nötig machte.

Versuche mit Rhodannatrium.

I. Versuch. Hund von 7800 *g*, Curare-Morphium, künstliche Atmung. Carotisschreibung, Anfangsdruck 82 *mm*, Pulsfrequenz 165 pro Minute.

1. Injektion 1 *g* NaSCN (5 cm^3 einer 20prozentigen Lösung) in die Vena jugularis, Lösung gewärmt, langsam eingespritzt. Unmittelbar darauf Drucksenkung auf 60 *mm* für 78 Sekunden, dann allmählicher Druckanstieg auf 138 *mm*. Puls 141 pro Minute. Während des Anstieges starke Traube-Hering'sche Wellen.
2. Injektion 1 *g* NaSCN. Unmittelbar folgende Drucksenkung auf 80 *mm*, dann Anstieg unter Auftreten von Vaguspulsen, stationärer mittlerer Druck von 146·5 *mm*. Pulsfrequenz 58.
3. Injektion 1 *g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung auf 124 *mm*, wobei die Vaguspulse verschwinden (Pulsfrequenz 154), dann Anstieg des mittleren Druckes auf 181·5. Neuerliche Vaguspulse. Frequenz 56 pro Minute. Vereinzelte Bigemini (Fig. 2, Taf. II).

II. Versuch. Hund von 6200 *g*, morphinisiert, Äthernarkose, Carotisschreibung. Anfangsdruck 164 *mm*, Puls 180 pro Minute.

1. Injektion 1 *g* NaSCN von 42° C. Drucksenkung auf 102 *mm* bei gleichem Pulse, dann Anstieg auf 184 *mm*, Pulsfrequenz 166.
2. Injektion 1 *g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung 100 *mm*, dann allmählicher Anstieg auf 191 *mm*, Puls 117. Respiratorische Druckschwankungen noch merklich, zahlreiche Vaguspulse.
3. Injektion 1 *g* NaSCN. Unmittelbar darnach Drucksenkung auf 127 *mm*, Wegfall der Vaguspulse, deutlichere respiratorische Druckschwankungen, dann Drucksteigerung auf 176 *mm*. Puls 100, zahlreiche Vaguspulse, Arhytmie.

III. Versuch. Hund von 5450 *g*, Morphium-Curare. Künstliche Respiration, Carotisschreibung. Anfangsdruck 127 *mm*, Puls 174.

1. Injektion 1 *g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung auf 76 *mm*, dann Anstieg bis zum Druckmittel 165 *mm*, Puls 93. Zahlreiche Vaguspulse.
2. Injektion 0·6 *g* NaSCN. Vorübergehender Druckfall auf 141 *mm* unter Auftreten respiratorischer Druckschwankungen bei Ausbleiben der Vaguspulse, dann geht der Druck wieder auf 165 *mm*, der Puls auf 93 zurück, unter Wiederkehr der Vaguspulse.

Durchschneidung beider Vagi. Vorübergehende Drucksteigerung auf 210·5 *mm*, dann stabile Einstellung 170 *mm*, also ungefähr soviel wie vor der Vagussektion. Pulsfrequenz schnellt auf 143 pro Minute.

3. Injektion 0·6*g* NaSCN. Vorübergehender Druckfall auf 132 *mm* mit Traube-Hering'schen Wellen, dann Anstieg auf 181 *mm*. Puls 175 pro Minute.

4. Injektion 1*g* NaCN. Flüchtige Drucksenkung auf 154 *mm*, dann Anstieg auf 172 *mm*. Puls unverändert.

IV. Versuch. Hund von 6100 *g*, Morphium-Curare, künstliche Respiration, Carotisschreibung. NaSGN intravenös in Volumteilen einer 20 prozentigen Lösung.

1. Injektion 0·3*g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung von 100 *mm* auf 68 *mm*. Puls 138 unverändert, dann nach 35 Sekunden allmählicher Druckanstieg auf 108 *mm*. Puls 135. (Fig. 1, Taf. I).

2. Injektion 0·3*g* NaSCN. Blutdruck sinkt von 108 *mm* auf 68 *mm*, dann allmählicher Anstieg auf 110 *mm*. Pulsverlangsamung auf 102 pro Minute.

3. Injektion 0·3*g* NaSCN. Blutdruck sinkt von 108 *mm* auf 88 *mm* unter Zunahme der Frequenz, dann langsamer Anstieg auf 108 *mm* unter Auftreten von Vaguspulsen, 78 pro Minute.

V. Versuch. Hund von 6600 *g*, Morphium-Curare. Carotisschreibung. Linker Vorhof-Wassermanometerschreibung.[1] Anfänglicher Carotisdruck 103 *mm*.

1. Injektion 1*g* NaSCN (Lösung vorgewärmt, langsam eingespritzt). Rasch vorübergehende Drucksenkung auf 64 *mm*, dann allmähliche Steigerung auf 167 *mm*. Traube-Hering'sche Wellen. Puls auf der Höhe der Wellen immer etwas verlangsamt.

   Vorhofsdruck erfährt während der Carotisdrucksenkung eine vorübergehende Steigerung um 30 *mm*, dann Senkung auf den früheren Stand mit folgender langsamer Erhebung um 46 *mm*.

2. Injektion 1*g* NaSCN. Drucksenkung von 162 *mm* auf 114 *mm*, welche 1 Minute 14 Sekunden dauert, dann allmählicher Anstieg auf 166 *mm*. Gruppen von Vaguspulsen. Die Pulsfrequenz sinkt von 180 auf 124 pro Minute. Diese Pulsverlangsamung tritt erst im Stadium des Druckanstieges auf.

   Vorhofsdruck steigt während der Blutdrucksenkung in der Carotis um 29 *mm* an und sinkt dann auf das alte Niveau.

3. Injektion 1*g* NaSCN. Drucksenkung von 161 *mm* auf 120 *mm*, dann Anstieg auf 165 *mm* mit Vaguspulsen. Pulsfrequenz im Stadium der Drucksenkung 201, darnach 81 pro Minute (Arhytmie).

---

[1] Bezüglich der Methode vergleiche man die Arbeiten der Schüler von Basch, Kauders, Kornfeld, Großmann und Winkler; hinsichtlich der Kritik derselben siehe Winterberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Kamphers auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. Pflügers Archiv, Bd. 94, p. 455. Daselbst auch die Literatur.

Vorhofsdruck steigt während der Carotisdrucksenkung und fällt dann auf das alte Niveau zurück.

4. Injektion 1 *g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung von 160 *mm* auf 142 *mm*. Während der Drucksenkung verschwinden die Vaguspulse, dann kehren sie wieder bei 166 *mm* Druck.

Vorhofsdruckanstieg während des Carotisdruckabfalles.

5. Injektion 1 *g* NaSCN. Leichte Drucksenkung von 162 *mm* auf 126 *mm* unter Verschwinden der Vaguspulse, dann bei Druckstieg auf 164 *mm*. Vaguspulse pro Minute 63.

Durchschneidung eines Vagus. Puls 111 pro Minute.

6. Injektion 1 *g* NaSCN. Druckfall von 185 *mm* auf 174 *mm* unter Wegbleiben der Vaguspulse und der Arhytmie. Beim Anstieg des Druckes gruppenweise Vaguspulse zwischen gewöhnlichen Pulsen, Arhytmie. Frequenz der Herzschläge 144 pro Minute.

7. Injektion 1 *g* NaSCN. Geringe flüchtige Drucksenkung unter Wegfall aller Vaguspulse, die beim späteren Drucke von 190 *mm* wieder gelegentlich auftreten.

Zweiter Vagus durchschnitten. Puls von 171 auf 231 pro Minute. Drucksteigerung auf 200 *mm*, Hering-Traube'sche Wellen.

VI. Versuch. Hund von 6900 *g*, Curare-Morphium, künstliche Atmung, Bock'scher Kreislauf, Carotisschreibung. Unterbindung der Subclaviae vor Abgang der A. Vertebrales, Unterbindung der Vertebrales, Unterbindung der Brustaorta oberhalb des Zwerchfells. Vor Abbindung der Gefäße und Herstellung des Canülenkreislaufes Aortenkompression an der späteren Unterbindungsstelle für eine Viertelstunde. Anfangsdruck 113 *mm*, Puls 180.

1. Injektion 1 *g* NaSCN. Vorübergehende Drucksenkung auf 44 *mm*. Puls dabei anfangs unverändert, später noch bei tiefem Drucke Auftreten von Vaguspulsen (Frequenz 102). Dauer der Drucksenkung 70 Sekunden, hierauf steter Druckanstieg auf 170 *mm*, Puls 192. Bei einem Drucke von 149 *mm* verschwinden die Vaguspulse bereits.

2. Injektion 1 *g* NaSCN. Drucksenkung auf 64 *mm* mit Pulsverlangsamung, Vagus bigemini, Frequenz 150 pro Minute; dann stetige Druckerhebung. Bei 107 *mm* verschwinden die Vaguspulse, kehren gruppenweise im Laufe des weiteren Druckanstieges wieder, um bei 170 *mm* Druck stabil zu werden. Die Pulsfrequenz sinkt dabei auf 93, meist Bigemini und Trigemini.

3. Injektion 1 *g* NaSCN. Drucksenkung auf 56 *mm*. Im Momente des Druckabfalles rasch vorübergehendes Verschwinden der Vaguspulse, die bei Tiefstand des Blutdruckes wieder auftreten. Nunmehr fast lauter Einzelpulse, sehr wenige Bigemini. Es folgt allmählicher Anstieg des Druckes. Bei 128 *mm* verschwinden die Vaguspulse und an ihre Stelle treten Druckwellen. Der Druck erreicht schließlich 180 *mm*, die Pulsfrequenz beträgt 144.

4. Injektion 1 *g* NaSCN. Druckfall von 180 *mm* auf 120 *mm*. Bei Tiefstand des Druckes einzelne Vaguspulse, die bei der Erhebung desselben wieder verschwinden. Der Druck erreicht wieder 174 *mm* bei einem Pulse von 129.

5. Injektion 1 *g* NaSCN. Drucksenkung auf 33 *mm*. Große Vaguseinzelpulse, Frequenz 54 pro Minute. Arhytmie. Allmählicher Druckanstieg bei Fortbestehen der Vaguspulse.

Durchschneidung beider Vagi in diesem Stadium wirkungslos.

Injektion von 0·005 *g* Atropin beseitigt die Vaguspulse vorübergehend unter Druckanstieg auf 183 *mm* und Erhöhung der Pulsfrequenz auf 123. Nach kurzer Zeit treten einzelne Vaguspulse wieder auf.

Versuchsergebnisse.

Nach diesen und übereinstimmenden andern hier nicht wiedergegebenen Versuchen stellt sich die Kreislaufänderung durch Rhodannatrium folgendermaßen dar:

Auf die intravenöse Injektion folgt eine Drucksenkung von kurzer Dauer, an welche sich eine längere anhaltende Drucksteigerung anschließt (Taf. I, Fig. 1). Am häufigsten in dieses Stadium erhöhten Druckes, gelegentlich auch in das der Drucksenkung fällt eine Bradycardie, welche nach kleinen Rhodangaben wieder vergehen kann, bei größeren stabil wird. In der Regel erst nach der Injektion von 2 bis 3 *g* treten Vaguspulse an die Stelle der Bradycardie, die zumeist in die Phase der Druckerhöhung fallen (Fig. 2). Auch in diesem Stadium der Vergiftung bewirkt jede weitere Rhodaninjektion die typische vorübergehende Drucksenkung, der meist eine weitere Drucksteigerung oder bei großen Drücken die Wiederkehr auf die letzte Druckhöhe folgt. Es kann so der mittlere Blutdruck selbst über 200 *mm* getrieben werden. Bestehen bereits nach früheren Rhodangaben andauernd Vaguspulse, so werden dieselben durch eine folgende Dose im Beginne der Drucksenkung vorübergehend unterdrückt, um während des Tiefstandes oder Anstieges des Blutdruckes wiederzukehren (Fig. 2). Nach anfänglichen Dosen treten auffallend häufig während der Drucksteigerung Traube-Hering'sche Wellen auf, deren Höhenpunkte mitunter durch einzelne Vaguspulse markiert sind.

Nach dem Grade und der Leichtigkeit, mit welcher die Vergiftungssymptome durch kleine Dosen regelmäßig hervorgerufen werden, folgen sich Drucksenkung, Drucksteigerung und Erregung des Herzhemmungsapparates. Die letztere kommt erst größeren oder wiederholten kleineren Rhodangaben zu. Auch die Drucksteigerung tritt bei kleinen Dosen gegen-

über der Drucksenkung stark zurück. Man kann einem mittelgroßen Hunde selbst 8 *g* Rhodannatrium grammweise innerhalb dreier Viertelstunden einspritzen, ohne eine andere dauernde Kreislaufänderung als rhytmische Vaguspulse und hohen Blutdruck zu erzielen.

Für den Mechanismus der einzelnen Kreislauferscheinungen läßt sich aus den Versuchen mit größter Wahrscheinlichkeit folgendes ableiten:

Die typische Drucksenkung kurz nach der Einspritzung wird direkt vom Rhodan erzeugt. Sie hängt, wie Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen verschieden temperierter Rhodansalzlösungen, sowie das Verhalten bei Variation des eingeführten Quantums und Gegenproben mit gleichen Volumen Ringer'scher Flüssigkeit lehrten, weder von Temperaturreizen noch sonstigen physikalischen Änderungen des Herzinhaltes ab. Sie kann nicht durch bloße Erweiterung der peripheren Gefäße bedingt sein, da ihr regelmäßig eine Blutstauung im linken Vorhofe entspricht und, da sie sich infolge der Verteilung des Salzes auf eine kleinere Blutmenge sogar in gesteigertem Grade bei der weitgehenden Ausschaltung des großen Kreislaufes am Bock'schen Präparate wiederfindet (Fig. 3). Die Ursache für die anfängliche Erniedrigung des Blutdruckes ist also vor allem in einer herabgesetzten Tätigkeit des Herzmuskels zu suchen.

Anders liegen die Umstände für die auf die Drucksenkung folgende Blutdrucksteigerung. Dieser entspricht keineswegs ein proportionaler Abfall des Vorhofdruckes. Wohl sinkt derselbe mit Wiederanstieg des erniedrigten Carotisdruckes, allein diese Senkung geht nicht weiter, sobald der Ausgangsdruck im großen Kreislaufe erreicht wird. Vielmehr bleibt nun der Vorhofdruck gleich oder erfährt eine weitere proportionale stetige Erhebung. Unter diesen Verhältnissen ist eine periphere Gefäßkontraktion als Ursache der Blutdrucksteigerung kaum abzuweisen, eine Annahme, für welche sich noch weitere Stützen finden lassen.

Daß es sich hier nicht um eine geringfügige Schwankung im Verhältnisse von arteriellen und Vorhofdruck, sondern um eine typische Stauung in der linken Vorkammer infolge Ein-

engung des peripheren Strombettes handelt, dafür sprechen spätere Versuche unter Verhältnissen, wo die Rhodanwirkung jäher und mächtig gesteigert ist. Im letzteren Falle ist die Druckerhöhung im Körperkreislaufe infolge der behinderten langsamen Anpassung der Vorhofsfüllung auch mit sehr bedeutender und plötzlicher Erhebung des Druckes im linken Atrium verbunden. Allerdings läßt sich eine geringe anfängliche, einer weiteren Vermehrung nicht fähige Steigerung des Carotisdruckes am Bock'schen Präparate nach Rhodansalzinjektion wahrnehmen (Fig. 3). Allein bei diesem ist ein wenn auch kleiner Teil des Körperkreislaufes von der Ausschaltung nicht mitbetroffen, nämlich die Coronargefäße und Anastomosen der arteriae spinales anteriores, welche eine geringe Blutmenge aus der Aorta in das Gefäßgebiet der unteren Extremitäten leiten können. Eine Drosselung dieses Kreislaufrestes kann aber, wie Velich[1] in einer exakten Untersuchung gezeigt hat, tatsächlich eine Drucksteigerung peripheren Ursprungs veranlassen. Solches gilt beispielsweise für die Strychnin- und Adrenalinwirkung. Aus diesem Grunde wird man eine Drucksteigerung im Bock'schen Präparate nur dort auf eine cardiale Einwirkung beziehen können, wo dieselbe mit einer unzweideutigen Senkung des Vorhofdruckes einhergeht. Hier ist jedoch das Gegenteil der Fall. Es würde in der Tat den geläufigen physiologischen Erfahrungen nicht entsprechen, wenn die erste Blutdrucksenkung mit unzweifelhafter Herabsetzung der Contractionsenergie des Herzens von einem Stadium erhöhter Tätigkeit des Herzmuskels gefolgt wäre. Vielmehr tritt nach der geringen lähmenden Wirkung des Rhodannatriums eine Erholung des Herzmuskels ein, die von einer peripheren Gefäßcontraction begleitet ist. Diese Zusammenziehung der kleinen Gefäße dürfte von einer zentralen Erregung stammen. Man

[1] Pflügers Archiv, Bd. 95, p. 264. Die heftige Kritik, welche die Arbeit Velichs von Mareš erfahren hat, wird wohl wenig Anklang finden. Einem einseitigen anatomischen Standpunkte könnte der Nachweis einzelner Anastomosen durch Präparieren genügen. Wie weit ein solcher Collateralkreislauf bei der physiologischen Untersuchung mitspielt, kann nur durch seine funktionelle Prüfung festgestellt werden. In dieser Hinsicht haben die Experimente Velichs ntschieden aufklärend gewirkt.

kann dies den Versuchsprotokollen von **Paschkis** (l. c.) entnehmen, nach welchen bei Durchschneidung des Halsmarkes eine nennenswerte Blutdrucksteigerung auf große Rhodandosen ausbleibt. Für die Unabhängigkeit der Ursachen von Drucksenkung und -steigerung sprechen auch Erfahrungen mit kleinen Dosen, bei welchen die erstere sehr auffallend ist, während die letztere stark zurücktritt (Taf. I, Fig. 1). Die zentrale Natur der Druckerhöhung zeigt sich auch darin, daß sie häufig von sonstigen Zeichen cerebraler Erregung begleitet ist. Bei näherer Beobachtung bemerkt man dann im Stadium der Blutdrucksteigerung Muskelkrämpfe, die je nach dem Grade der Curarisierung und Rhodanvergiftung von einem leichten Erschauern oder einzelnen Muskelzuckungen bis zu allgemeinen tonischklonischen Krämpfen variieren können. Die Drucksteigerung ist jedoch nicht notwendig an die Erregung von Muskelkrämpfen gebunden. Sie tritt beispielsweise auch ohne solche am ätherisierten nicht curarisierten Tiere ein.

Auch die Reizung des Herzhemmungsapparates ist bei funktionierenden Nervenzentren zunächst eine zentrale, indem sie infolge Durchschneidung beider Vagi aufgehoben und durch Sektion eines Vagus reduziert werden kann. Der periphere nervöse Hemmungsapparat kann ebenfalls erregt werden, wie dies der Versuch am Bock'schen Präparate wahrscheinlich macht, bei welchem Vagussektion wirkungslos ist, während Atropin die charakteristischen Vaguspulse zu beseitigen vermag. Keineswegs ist die Vaguserregung eine sekundäre Folge der Blutdrucksteigerung, da sie auch in der Phase tiefen Druckes und in Fällen, wo der Druckanstieg ausbleibt, auftreten kann. Sie ist gleichfalls eine direkte Rhodanwirkung. Die von uns[1] bei Kranken mit Blutdrucksteigerung infolge Arteriosklerose, Aortenklappenveränderungen und Aneurysmen beobachtete, anhaltende Erniedrigung des Blutdruckes nach Rhodandarreichung, welche therapeutisch wertvoll sein kann, entspricht am ehesten den Tierversuchen bei kleinen Rhodansalzgaben. Vielleicht ist sie wenigstens zum Teile auf eine geringe Herab-

[1] Über Ionenwirkungen und ihre therapeutische Verwendung. Münchener medizinische Wochenschrift, 1903, Nr. 4.

setzung der übermäßigen Herzarbeit zu beziehen. Blutdrucksteigerung oder Pulsverlangsamung wurden bei den verwendeten kleinen Dosen am Menschen nicht wahrgenommen.

III.

Rücksichten auf den passenden Grad der Flüchtigkeit und die pharmakologischen Erfahrungen mit dem sehr verwendbaren Amylnitrit legten es nahe, den Vergleich der Rhodansalzwirkung mit dem Ester des Amylalkohols vorzunehmen.

Amylrhodanid[1] ist eine leicht bewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkte 196° C., welche einen charakteristischen, höchst unangenehmen Geruch hat. Meines Wissens ist dasselbe niemals physiologisch untersucht worden. Der Aufenthalt in einem Zimmer, in welchem wenige Tropfen verdampft sind, kann schon bei empfindlichen Personen dumpfen Kopfschmerz und allgemeines Unbehagen hervorrufen. Im Tierexperimente zeigte es sich bereits in sehr kleinen Mengen eminent wirksam. Zwei Tropfen intravenös, sechs bis acht in der Trachea verdampft, können einen großen Hund in wenigen Minuten bis zu einer Viertelstunde tödten. Unter diesen Umständen ist die Dosierung nur eine ungefähre, wenn man, wie in unseren Versuchen, die Verdünnung in verschiedenen Lösungsmitteln vermeidet. Das Mittel wurde entweder mit einer Pravatzspritze in die Jugularvene eingespritzt oder in den meisten Fällen in die Luftröhre vermittelst einer kleinen Vorrichtung eingeblasen. Diese bestand aus einem dünnen Troikart, der in die vordere Trachealwand eingestochen wurde. Hierauf wird nach Entfernung des Stachels die Troikartkanüle mit einer kleinen verschließbaren Glaskugel kurz verbunden, in welche der Ester mittelst einer Kapillarpipette tropfenweise einzubringen ist. War die gewünschte Menge so in die Glaskugel geschafft, dann brauchte man nur durch diese mit einer angesetzten Spritze Luft zu treiben, welche den sofort verdampfenden Ester in den

[1] Dieser Ester wurde mir sowie alle andern geprüften Verbindungen in höchst dankenswerter Weise von E. Merk in Darmstadt zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt. Sein von mir bestimmter Siedepunkt (s. o.) fällt mit dem des Isoamylrhodanides (197° C) zusammen.

Bronchialbaum mitführte. Bei diesem Verfahren kommt vielleicht nur die Hälfte der eingegebenen Substanz zur Wirkung, da ein großer Teil des Esters wieder unmittelbar ausgeatmet wird. Für die hier angestrebten Zwecke reichte dasselbe meist aus. Sollte der Vergiftungsverlauf verzögert werden, wurde ein T-förmiges Glasrohr mit aufwärts gebogenem, verschließbarem Mittelstück in die Trachea eingeschaltet und die gewünschte Tropfenzahl in den Seitenast geträufelt. Aus diesem wird dann ein Bruchteil der Substanz allmählich eingeatmet.

Die übrige Versuchsanordnung deckte sich mit der beim Rhodannatrium angewandten.

Versuche mit Amylrhodanid.

I. Versuch. Hund von 3800 *g*, Morphium-Curare, Carotisschreibung. Anfangsdruck 163 *mm*, Puls 113 pro Minute.

8 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Unmittelbar darauf allmähliche Drucksenkung auf 102 *mm*, nach 3 Minuten jäher Druckanstieg auf 135 *mm*. Auftreten von Vaguspulsen (60 pro Minute) mit steten von vereinzelten wellenförmigen Erhebungen begleiteten Druckabfall mit terminaler Arhytmie. Vergiftungsdauer vom Momente der Inhalation bis zum Exitus 17·3 Minuten.

II. Versuch. Hund von 5900 *g*, Morphium-Curare, Carotisschreibung. Anfangsdruck 135 *mm*, Puls 202.

10 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Sofort Drucksenkung auf 115 *mm*, die 56 Sekunden dauert, dann jäher Anstieg auf 193 *mm*, der gleich wieder zurückgeht. Zugleich beginnen die Vaguspulse. Von der größten Druckerhebung stetiger Druckabfall mit einzelnen wellenförmigen Schwankungen. Finale Arhytmie. Vergiftungsdauer 10 Minuten 10 Sekunden.

III. Versuch. Hund von 5300 *g*, Morphium-Curare, Carotisschreibung, intrathoracale Druckregistrierung. Anfangsdruck 217 *mm*. Inhalation von

5 Tropfen Amylrhodanid. Vorübergehende Drucksenkung auf 156 *mm* für eine Minute, dann Anstieg auf 216 *mm*, den Anfangswert, mit jähem Abfall unter Vaguspulsen auf 64 *mm*, von da stetige Drucksenkung ad exitum mit einzelnen unregelmäßigen wellenförmigen Erhebungen. Vergiftungsdauer 10 Minuten.

IV. Versuch. Hund von 5300 *g*, Morphium-Curare, Carotisschreibung. Intrathoracale Druckregistrierung. Amylrhodanid aus dem Seitenrohr einer T-förmigen Glaskanüle aufgenommen.

4 Tropfen Amylrhodanid erhöhen nach angedeuteter Drucksenkung den Anfangsdruck von 166 *mm* allmählich auf 207 *mm*.

15 Tropfen Amylrhodanid inhaliert, vorübergehende Drucksenkung auf 194 *mm*, dann Steigerung auf 223 *mm*. Vaguspulse (69 pro Minute) stetiger Abfall mit wellenförmigen Druckschwankungen ad exitum. Bei einem

Drucke von 46 *mm* 1 Spritze Strychnin (3 *mg*) wirkungslos. Bei 34 *mm* Dyspnoe ohne Einfluß auf den Druck.

V. Versuch. Hund von 5950 *g*, Morphium-Curare, Carotisschreibung, Intrathoracale Druckregistrierung. Anfangsdruck 191 *mm*, Puls 150.

15 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Geringe Drucksenkung während 1 Minute 8 Sekunden, dann Beginn der Druckerhöhung. Nach weiteren 72 Sekunden Vaguspulse bei einem Drucke von 237 *mm*.

Durchschneidung beider Vagi. Drucksteigerung auf 324 *mm* mit Pulsfrequenz 195, darauf steter Abfall des Druckes, geringfügige finale Arhytmie, Exitus. Verhalten von Druck und Puls während des Druckabstieges:

Druck 253 *mm*, Puls 195.

Druck 173 *mm*, Puls 135. Es werden nun 0·6 cm^3 einer Adrenalinlösung (1 : 1000) in die Vena jugularis eingespritzt.

Druck 96 *mm*, Puls 108. Druckanstieg auf 124 *mm*, Puls 96 mit sofortigem weiteren Druckabfall.

Druck 44 *mm*, Puls 99. Bei einem Drucke von 27 *mm*, Puls 75 wirken 0·7 cm^3 Adrenalin intravenös nicht mehr.

VI. Versuch. Hund von 6100 *g*, Morphium-Curare, Carotisdruck. Niederer Anfangsdruck von 47 *mm*.

6 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Geringe Drucksenkung von 6 *mm*, dann Anstieg auf den alten Wert. Vaguspulse.

Durchschneidung beider Vagi. Drucksteigerung auf 67 *mm* mit Pulsbeschleunigung, dann Abfall bis zum Exitus. Atropininjektion bei einem Drucke von 36 *mm* ohne Einfluß auf Druck und Puls.

VII. Versuch. Hund von 7300 *g*, Curare-Morphium, Carotisschreibung, intrathoracale Druckregistrierung.

5 Tropfen Amylrhodanid (Seitenast der T-förmigen Trachealcanüle). Drucksenkung von 122 auf 88 *mm*, dann allmählicher Anstieg bis 112 *mm* ohne Pulsänderung.

5 Tropfen Amylrhodanid. Druck von 112 *mm* auf 86 *mm* gesunken.

8 Tropfen Amylrhodanid. Druck von 87 *mm* bei 195 Pulsen auf 173 *mm*, zugleich Vaguspulse 57 pro Minute.

Eine Spritze Atropin. sulfur. (1 *mg*). Druckanstieg auf 221 *mm* mit sofort anschließendem stetigen Druckabfall, Puls 165.

Zweite Spritze Atropin sulfur. Bei einem Drucke von 117 *mm* ohne Einfluß auf Blutdruck und Puls.

0·8 cm^3 Adrenalinlösung bei 54 *mm* Druck bewirkt Steigerung auf 128 *mm*, also mehr als das zweifache. Dann sinkt der Druck wieder unter Arhytmie und Pulsverlangsamung ad exitum.

VIII. Versuch. Hund von 6540 *g*, Carotisschreibung, protrahierte Vergiftung. Anordnung wie bei Versuch VII.

5 Tropfen Amylrhodanid. Drucksenkung von 120 *mm* auf 67 *mm*, dann Anstieg auf 169 *mm* nach Injektion von

...itze Atropin (1 *mg*).

5 Tropfen Amylrhodanid bewirken nun stetigen Abfall bis zum Exitus, ohne Vaguspulse, am Schlusse Bradycardie.

IX. Versuch. Hund von 13250 *g*, Vagi präpariert, der eine durchgeschnitten und der periphere Stumpf auf Elektroden gelegt, der andere in Fadenschlinge. Morphium-Curare, Carotisschreibung.

20 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Anfangsdruck 139 *mm*, leichte Senkung, dann Anstieg auf 205 *mm*. Unmittelbar darauf stetiger Abfall ad exitum. Keine Vaguspulse. Auf der Höhe des Druckes zweiter Vagus durchschnitten. Elektrische Vaguserregbarkeit auch bei 49 *mm* Druck erhalten.

X. Versuch. Hund von 5150 *g*, Morphium-Curare. Schreibung von Carotis und Vorhofdruck, letzterer mit Wassermanometer gemessen. Anfangsdruck in der Carotis 114 *mm*.

8 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Vorübergehende leichte Drucksenkung, dann Anstieg unter Vaguspulsen auf 131 *mm*.

Einspritzung von 1 *mg* Atropin. Wegfall der Vaguspulse, Anstieg der Pulsfrequenz von 54 auf 168 pro Minute und des Carotisdruckes auf 184 *mm*, folgender jäher Abfall. Nach 5 Minuten 30 Sekunden geht die Vaguslähmung vorüber; neuerlich gleichmäßiger Vaguspuls.

Bei 62 *mm* weitere Atropininjektion. Verschwinden der Vaguspulse, stetiger Druckabfall ad exitum.

Der Vorhofdruck geht im Stadium des Druckanstieges mit Vaguspulsen um 100 *mm* in die Höhe, sinkt vorübergehend infolge der Drucksteigerung bei der ersten Atropininjektion, um sich gleich wieder über die Papiergrenze zu erheben. Erst während des agonalen Carotisdruckes kann er wieder an der oberen Papiergrenze geschrieben werden.

XI. Versuch. Hund von 7150 *g*, Morphium-Curare, Vagi durchschnitten, Vorhof und Carotisschreibung. Hcher Carotisdruck von 186 *mm*, niederer Anfangsdruck im Vorhof.

Auf 5 Tropfen Amylrhodanid per tracheam allmähliche Drucksenkung auf 142 *mm* unter Anstieg des Vorhofdruckes um 40 *mm*.

8 Tropfen Amylrhodanid bei beginnender Druckerhöhung. Drucksteigerung auf 250 *mm* unter Erhebung des Vorhofdruckes um 166 *mm* Wasser, dann Abfall des Carotisdruckes. Überkreuzung der Kurven unter weiterem Anstieg des Vorhofdruckes um 316 *mm* Wasser über den Anfangswert. Dann allmähliches Sinken des Vorhofdruckes um 120 *mm*, während der agonalen Carotisdrucksenkung.

XII. Versuch. Hund von 6100 *g*, Morphium-Curare, Vorhof und Carotisschreibung. Beide Vagi bei Versuchsbeginn durchschnitten.

10 Tropfen Amylrhodanid per tracheam. Drucksenkung von 190 *mm* auf 126 *mm*, zugleich Vorhofstauung um 50 *mm* Wasserdruck. Dann Carotisdruckerhöhung auf 204 *mm* unter jähem Anstieg des Vorhofdruckes über die Papiergrenze. Auf der Höhe des Carotisdruckes beginnt steter Abfall desselben ad exitum. Bei agonalem Drucke wieder Vorhofsschreibung in der Nähe der oberen Papiergrenze möglich.

XIII. Versuch. Hund von 6150 *g*. Morphium-Curare, Bock'scher Kreislauf. Anfangsdruck 209 *mm*.

7 Tropfen Amylrhodanid inhaliert. Allmähliche Drucksenkung, nach 54 Sekunden rasch zunehmend unter Vaguspulsen. Bei 108 *mm* 99 Pulse, auf 1 *mg* Atropin Anstieg des Druckes bis 208 *mm*, der Pulsfrequenz auf 228, dann steter Abfall ad exitum.

Versuchsergebnisse.

Die Amylrhodanidvergiftung beruht nach den eben angeführten und andern Versuchen mit dem gleichen Ergebnisse auf einer typischen Rhodanwirkung von besonderer Intensität und rapidem Verlaufe, welche einmal ausgebildet unter Herzlähmung zum Tode führt (Fig. 4).

Auch hier lassen sich unterscheiden: Anfängliche Drucksenkung, folgende Blutdrucksteigerung und Erregung der Hemmungsnerven des Herzens. Daran schließt sich ein stetiger Druckabfall mit agonaler Bradycardie. Bei der Obduktion findet sich der Darm und die Leber stark mit Blut gefüllt, ebenso ist die Lunge sehr blutreich und etwas ödematös. Das Herz ist in seinem linken und rechten Anteil stark erweitert. Das Blut zeigt spektroskopisch normale Oxyhämoglobinstreifen und die typische Reduktion bei Zusatz von Schwefelammonium. Die Gerinnung kann gelegentlich verzögert sein.

Die unmittelbar der Giftgabe folgende arterielle Drucksenkung ist cardialen Ursprunges, wie die gleichzeitige Stauung im linken Vorhofe anzeigt. Hingegen ist die folgende Blutdrucksteigerung peripherer Natur, denn es entspricht ihr eine sofortige Erhöhung des Druckes im linken Atrium. (Fig. 6.) Diese Druckerhebung in der Vorkammer ist beim Amylrhodanid viel ausgeprägter als beim Rhodansalze, zunächst schon deshalb, weil die allgemeine Blutdrucksteigerung sich beim Rhodanester viel jäher entwickelt, wodurch die Anpassung der Vorhofsfüllung an die geänderten Kreislaufverhältnisse eine ungenügendere wird. Außerdem trifft die Carotisdrucksteigerung bei der Estervergiftung nicht wie beim Sulfocyannatrium ein wiedererholtes sondern, was die immer weitergehende enorme Stauung im linken Vorhofe beweist, ein fortschreitend gelähmtes Herz. Dieses vermag auch den Blutdruck nicht andauernd hoch zu erhalten, wie dies bei der Rhodan-

salzvergiftung zu beobachten ist, sondern der Druck kehrt auf der Höhe unmittelbar zum steten Abstiege um. (Fig. 4 und 6.) Aus der gleichen Ursache kann die Drucksteigerung bei der Intoxikation mit dem Rhodanester durch die fortschreitende Herzlähmung mehr oder minder verdeckt werden. So bleibt sie bei schon vorher geschwächten Herzen oder — in vier Versuchen regelmäßig — am Bock'schen Präparate mit dem reduzierten Kreislaufe völlig aus, da dessen teilweise Verengung auf das vergiftete Herz nur ungenügend wirkt (Fig. 5). Die Erregung der vasomotorischen Zentren, welche hier wie beim Rhodansalze als die Ursache der Gefäßcontraktion anzusehen ist, äußert sich daher oft nur in vereinzelten, unregelmäßigen, großen, wellenförmigen Druckschwankungen, die jedoch niemals das ursprüngliche Druckniveau erreichen.

Im Verlaufe der Vergiftung geht die Reizung der Gefäßzentren vorüber oder sie kann selbst einer Lähmung Platz machen. Daß aber nicht eine Lähmung der Vasomotorenzentren oder der peripheren Gefäße die arterielle Drucksenkung primär bedingt, sondern dieselbe höchstens terminal begleitet, geht, abgesehen vom Verhalten des linken Vorhofes und des Bockschen Präparates, auch aus folgendem hervor. Sowohl auf Strychnin, als auch Erstickung, tritt bei der Amylrhodanidvergiftung in der Phase des Druckabstieges bei Werten von 80 bis 90 *mm* noch Reaktion in Form von Blutdrucksteigerung ein, nur hält diese nicht wie bei einem ungeschädigten Herzen eine zeitlang an, sondern geht entsprechend der ungenügenden Herzleistung schleunig vorüber (Fig. 7). Erst bei niederen Drücken, etws 50 *mm*, versagen diese zentralen Reize (Fig. 8). Hier wirkt noch Adrenalin, gleichfalls in der für das geschwächte Herz charakteristischen, rasch vorübergehenden Weise. Zugleich erfolgt nach diesen Belastungsproben mitunter plötzliche Herzinsuffizienz oder infolge der größeren Erschöpfbarkeit des Herzmuskels der Druckabfall jäher bis zum exitus als ohne dieselben. Bei Druckwerten unter 40 *mm* pflegt auch das Nebennierenpräparat ganz zu versagen, sei es, daß die Herzlähmung bereits zu weit fortgeschritten ist, sei es daß die Gefäße auch auf diesen intensiven Reiz nicht mehr reagieren. Für eine

terminale, direkte Gefäßlähmung scheint auch folgende Beobachtung zu sprechen. Man findet nicht selten während der agonalen Bradycardie trotz unmittelbar vorausgegangener Atropinlähmung der Vagusendigungen auffallend große Pulselongationen (Fig. 8), die sich ähnlich wie bei der Chloralvergiftung durch Erschlaffung der Gefäßwände erklären lassen.

Die Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens ist nicht an das Eintreten der Blutdrucksteigerung genetisch geknüpft, sie kommt ebenso bei niedrigem Drucke (Fig. 5) und bei völligem Fehlen der allgemeinen Druckerhöhung zustande und kann bis zum Schlusse andauern. Bei erhaltenen Zentren wird sie durch Vagisektion beseitigt, am Bock'schen Präparate hingegen kann es ebenso wie bei Rhodannatrium zu Reizung der peripheren Vagusendigungen kommen, die durch Atropin zum Verschwinden gebracht wird. Die Erregung der Vagusenden wird nicht von einer Lähmung gefolgt, der Vagus bleibt bis zum Schlusse am peripheren Stumpfe erregbar. Die agonale Bradycardie ist anscheinend myogenen Ursprungs, sie wird auch durch große Dosen Atropin nicht beinflußt.

Nach alledem besteht also kein Unterschied des Wesens zwischen Rhodansalz- und Rhodanesterwirkung, in beiden Fällen gilt die Trias: Herzlähmung, Gefäßkontraktion, Vagusreizung und der gleiche Mechanismus für die Entstehung der Vergiftungssymptome.

Nur die behufs Vergiftung einzuführende Menge ist verschieden. Sie braucht beim Ester zwei bis drei Tropfen intravenös nicht zu überschreiten, um rapid tötlich zu wirken.[1] Amylrhodanid zählt demnach zu den stärksten Kreislaufgiften, die wir besitzen.

---

[1] Auch nach vorausgegangenen großen Rhodannatriumgaben, die den hohen Blutdruck schließlich nicht weiter steigern, tritt eine arterielle Druckvermehrung durch Amylrhodanid ein. So wurde ein Druck von 190 *mm* nach 7 *g* NaSCN (grammweise in 20 prozentiger Lösung in die V. jugularis eingespritzt) durch drei Tropfen Amylrhodanid (intravenös) auf 308 *mm* getrieben, worauf rascher Exitus unter Herzlähmung erfolgte. Nur am Bock'schen Präparate, das eine mäßige Drucksteigerung nach den ersten Rhodandosen zeigen kann, die bei weiteren Gaben nicht fortschreitet, kommt es auch auf folgende intravenöse Applikation von Amylrhodanid zu keiner ferneren Druckerhöhung, sondern nur zu einfacher Herzlähmung mit Vaguspulsen.

Bevor die allgemeine Bedeutung dieser Versuchsergebnisse diskutiert werden soll, möge noch im Auszuge über zahlreiche Experimente berichtet werden, welche die vergleichende Prüfung verschiedener Amylester zum Ziele hatten.

Mit derselben Versuchsanordnung wie Amylrhodanid wurden Amylacetat, -chlorid, -nitrit, -bromid und -jodid untersucht. Alle diese Ester bewirkten, in Dosen von acht bis zehn Tropfen per tracheam gegeben, eine flüchtige Drucksenkung. Diese geht selbst bei Einzeldosen von 20 Tropfen nach ein bis zwei Minuten spurlos vorüber, auch wenn diese Gabe einigemale hintereinander wiederholt wird. Schließlich kann man jedoch den Blutdruck auf diese Weise anhaltend bis 30 *mm* heruntersetzen. Im Gegensatze zur Amylrhodanidvergiftung reagiert dann das Tier auch bei so niedrigem Drucke auf Erstickung. Strychnin oder Ischiadikusreizung prompt mit mächtiger und nachhaltiger Blutdrucksteigerung, ein Zeichen, daß hier eine Erweiterung der Gefäße wahrscheinlich infolge einer leicht überwindbaren zentralen Lähmung an der Blutdrucksenkung beteiligt sein dürfte. Für eine kardiale Mitwirkung bei der Blutdrucksenkung spricht die regelmäßige, wenn auch geringe Erhöhung des Druckes in der linken Vorkammer zu Beginn derselben, die sich bei kräftigem Herzen unter dem Einflusse sämtlicher Amylester findet[1] (Fig. 9). Diese Stauung im linken Atrium geht noch bei niederem arteriellen Drucke rasch vorbei oder direkt in eine Senkung des Vorhofdruckes über — ein unmittelbarer Hinweis auf die bestehende Gefäßerweiterung (Fig. 9). Nur wenn der Druckabfall im Körperkreislauf zugleich mit stärkerer Bradycardie einhergeht, dann hält die geringe Stauung im linken Vorhofe während der ganzen Phase tiefen Druckes an, entsprechend der stärkeren Herabsetzung der Pumpkraft des linken Ventrikels (Fig. 10). Auch am Bock'schen Präparate findet sich die Drucksenkung nach der Eingabe der Amylester, allein erst nach größeren Dosen (15 bis 20 Tropfen), bei kleineren fehlt sie oder ist kaum angedeutet.

---

[1] Für Amylnitrit wurde dieses Verhalten bereits von F. Winkler im Laboratorium v. Baschs erwiesen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35.

Während also bei den andern Amylestern eine Herz und Gefäße erweiternde Wirkung vorliegt, ist das Verhältnis beider beim Amylrhodanid im Sinne einer starken Schädigung des Herzmuskels verschoben, zu welcher sich terminal eine Gefäßparalyse gesellt. Ein Stadium der Blutdrucksteigerung fehlt den übrigen Amylestern, wohl aber konnten gelegentlich, beim Amyljodid am deutlichsten, Vaguspulse beobachtet werden (Fig. 10), die auf Atropininjektion verschwanden.

An dieser Stelle sei, vorläufig ohne den Versuch einer Erklärung, eine sehr auffällige Wahrnehmung registriert, die zu häufig — in sechs von acht Fällen — gemacht werden konnte, als daß sie auf Zufälligkeiten zurückzuführen wäre. Es ist dies eine deutliche Herabsetzung der Giftigkeit des Amylrhodanides für Tiere, welche vorher reichlich andere Amylester erhalten hatten. Hier betrug die stark toxische Dosis des Rhodanesters bei Inhalation oft 30 Tropfen und darüber und selbst dann war der Vergiftungsablauf meist merklich protrahiert. Ferner war unter diesen Umständen das Vergiftungsbild häufig unvollständig, indem die Drucksteigerung oder die Vaguspulse oder diese beiden Erscheinungen zugleich ausfielen und die allmähliche Herzlähmung mit mäßiger Bradycardie allein übrig blieb. Auf eine Veränderung des Präparates konnten diese, noch eines näheren Studiums bedürftigen Unterschiede in der Wirkung nicht bezogen werden, da auch nach diesen Versuchen reine letale Rhodanesterintoxikation bei großen Tieren mit sechs bis acht Tropfen per tracheam erzielt werden konnte. Gegen Amyljodid ist der Hund verhältnismäßig resistent, ein Kaninchen kann aber schon durch Inhalation von 20 Tropfen unter dem Bilde rasch fortschreitender Blutdrucksenkung getötet werden.

IV.

In den mitgeteilten Versuchen wurde dargetan, daß ein Anion durch esterartige Verkettung mit einem Alkoholradikal eine mächtige Verstärkung seiner physiologischen Eigenschaften erfahren kann. Die Bedingungen, welche in diesem Falle erfüllt sein müssen, wurden bereits einleitend erörtert. Es sind dies die leichte Verseifbarkeit des Esters und die Ver-

bindung mit einem in genügend kleinen Mengen charakteristisch wirkenden Ion. Die Steigerung des physiologischen Effektes beruht auf einer Änderung der physiko-chemischen Beziehungen der Substanz zu den Körperzellen. Durch die Veresterung werden sonst nur in dünner, wässeriger Lösung als Ionen existenzfähige Stoffe in nicht ionisierte verwandelt. Diese können bei vorhandener Löslichkeit in den Zelllipoiden leicht an jene Punkte innerhalb der Zellen gelangen, wo geringe Mengen von Anionen frei gemacht, starke physiologische Ausschläge erzeugen. Das Alkyl spielt nach dem ganzen Vergiftungsverlaufe keine andere Rolle, als die Umwandlung eines wasserlöslichen Körpers in lipoidlösliche Form zu vollbringen. Wie groß der Einfluß einer solchen sein kann, lehrt die folgende ungefähre Berechnung. Für eine tödliche Herzlähmung braucht man bei einem mittelgroßen Hund etwa $^1/_{10}\,g$ Amylrhodanid oder $10\,g$ Rhodannatrium, beides intravenös, das letztere grammweise alle 6 Minuten eingespritzt. In Rhodanionen sind das

$$^1/_{10} \cdot {}^{58}/_{129} \left[\frac{\mathrm{SCN}}{\mathrm{C_5H_{11}SCN}}\right] = 0 \cdot 045\,g\ \overline{\mathrm{SCN}}$$

beim Amylrhodanid, gegenüber

$$10 \times {}^{58}/_{81} \left[\frac{\mathrm{SCN}}{\mathrm{NaSCN}}\right] = 7 \cdot 16\,g\ \overline{\mathrm{SCN}}$$

beim Natriumsulfocyanid, woraus zugleich zu entnehmen ist, mit welchem Überschusse wirksamer Substanz der Organismus bei der Salzvergiftung beladen wird.

So bedeutende Unterschiede ließen erwarten, daß sich unschwer andere Beispiele für die Verstärkung der Ionenwirkung durch esterartige Bindung finden würden, welche sich einer ähnlichen Erklärung fügen.[1] Dabei ist zu bemerken, daß unter Umständen überhaupt erst die physiologische Wirkung durch

[1] Damit mag keinesfalls der Spezialuntersuchung präjudiziert sein, welche im Einzelnen feststellen soll, ob und in welchem Umfange eine Verstärkung der Ionenwirkung durch Veresterung vorliegt. Daß in manchen Fällen bei der Verbindung eines Ions mit dem Alkyl auch die physiologische Wirkung des unzerlegten Moleküls mächtig beeinflußt werden kann, muß vorläufig angenommen werden, wiewohl dafür ein unanfechtbarer Beweis viel schwerer zu erbringen ist, als dies zumeist vorausgesetzt wird.

die Veresterung zustande kommen wird oder scheinbar neue Qualitäten an einem Ion auftreten können, einfach weil dasselbe ohne Alkyl nicht bis zu seinem Angriffspunkte in genügender Konzentration vorzudringen vermag.

Beispielsweise ist das Arekaidin, chemisch eine Methyltetrahydronikotinsäure, ohne physiologische Wirkung, während ihr Methyläther, das Arekolin, das wirksame Prinzip der Arekanuß darstellt. Der Äthyläther des Arekaidin wirkt ebenso wie die Methylverbindung

```
      H                          H
 H /\ — COOH               H /\ -- COO CH3
  | H3 |                    | H3 |
 H \/ H                    H \/ H
  N—CH3                     N—CH3
 Arekaidin.                Arekolin.
```

Ein analoges Verhalten zeigt die von Barnes[1] unter Gottlieb's Leitung studierte Morphoxylessigsäure. Ein Gramm derselben per os oder 0·1 *g* intravenös sind ohne erhebliche Wirkung auf das Kaninchen, während 2 bis 3 *mg* ihres Esters in die Blutbahn eingebracht, heftige, pikrotoxinartige Krämpfe hervorrufen. Übereinstimmend sind die physiologischen Beziehungen der Homologen der Morphoxylessigsäure und ihrer Ester.

Ähnliche Verhältnisse liegen beim Kokaïn vor. Kokaïn ist ein Benzoylecgoninmethylester, indem die freie Carboxylgruppe des Ecgonins, einer Tropincarbonsäure, durch die Methylgruppe verdeckt ist. Das saure und ionisierte Benzoylecgonin ist zwanzigmal weniger giftig als sein Ester, das Kokaïn, und entbehrt der anästhesierenden Eigenschaften des letzteren. Die Veresterung kann durch einen beliebigen Alkohol erfolgen, stets ist damit die typische Kokaïnwirkung

---

[1] Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. *46*, p. 68. Auf die gleichfalls unter Gottlieb's Leitung ausgeführte Untersuchung von A. Schmidt, welcher die Existenz eines intrazellulären Fermentes wahrscheinlich machte, das im Organismus die Spaltung des Morphoxylessigsäureesters vollbringt, und andere, einschlägige Untersuchungen soll in einer späteren Mitteilung eingegangen werden.

hergestellt. Die gleichen Beziehungen kehren bei den Norkokaïnen wieder, in welchen die an N gebundene Methylgruppe des Kokaïns durch Oxydation entfernt ist. Auch hier ist das Norbenzoylecgonin unwirksam, seine Ester sind jedoch starke lokale Anaesthetica (Poulsson[1]). Die große Bedeutung der esterartigen Bindung des Säureions tritt überhaupt bei der lokalanaesthetischen Wirkung, welche das Eindringen des betreffenden Stoffes in die sensiblen Nervenendigungen, also eine ausreichende Lipoidlöslichkeit desselben voraussetzt, mächtig hervor. Einhorn[2] konnte in der Tat an einer sehr großen Reihe von zyklischen und heterozyklischen Estern eine mehr oder minder deutliche Fähigkeit, lokale Anaesthesie zu erzeugen, nachweisen. Die Orthoforme, das Nirvanin und Anaesthesin gehören in diese Gruppe.

Ein weiteres hieher gehöriges Beispiel ist die *p*-Oxyphenylamidopropionsäure, das Tyrosin, welches an sich kein Gift ist, während der salzsaure Methyläther des Tyrosins für Kaninchen stark toxisch ist. Auch die Giftigkeit des Oxalsäureäthyläthers wäre hier anzuführen.[3]

In allen diesen Fällen kann nicht die Änderung des sauren Charakters durch das Alkyl maßgebend sein, denn es müßten dann esterartige und salzartige Neutralisierung in gleicher Weise wirken. Überall genügt die Annahme, daß das Alkyl in solcher Bindung nur den Eintritt der Substanz in die Zellen begünstigt,[4] ohne an der Wirkung teilzunehmen, und das eigentlich wirkende Anion darauf an geeigneter Stelle frei wird.

In einer prinzipiell nicht verschiedenen Weise dürfte die Alkylverbindung mit Kationen die physiologische Wirkung derselben steigern. So erzeugen Quecksilberäthylverbindungen den akuten Verlauf der Symptome, die dem chronischen Merkurialismus eigen sind. Das essigsaure Bleitriäthyl kann zur

---

[1] Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. *27*, p. 301.

[2] Liebig's Annalen der Chemie, Bd. *311*, p. 26 und 154.

[3] Bezüglich der bisherigen chemischen Erklärung dieser Beispiele vergleiche man das treffliche Werk S. Fränkels, Arzneimittelsynthese, 1901, p. 29, 77, 90.

[4] Nach den vorliegenden Angaben sind die betreffenden Verbindungen gut fettlöslich.

Hervorrufung akuter Bleivergiftungen dienen und desgleichen ist die Giftwirkung des Zinntriäthyl derjenigen einfach dissoziirenden Zinnsalze überlegen. In allen diesen Fällen wird die Alkylierung der Metalle das rasche Eindringen derselben in die Zellen ermöglichen, worauf dann, wie die Identität des Vergiftungsbildes mit dem des entsprechenden Metallsalzes beweist, die Metalljonen in Freiheit gesetzt werden.[1] Die Organometalle verhalten sich hier nicht anders, als sonstige basische Substanzen, deren Penetrationsvermögen durch die Alkylierung erhöht wird. So ist nach Huppert für die Färbung tierischer Gewebe der Ersatz von Wasserstoff in der Amidgruppe von Farbbasen durch Alkoholradikale von besonderer Bedeutung, und ähnlich steigert, wie Overton fand, die Alkylierung der Amidgruppen des Harnstoffes seine Fähigkeit in das Protoplasma einzudringen und zwar zunehmend mit der Zahl der substituierten Wasserstoffe.

Die hier angeführten Versuche und Tatsachen fügen sich ohne Widerspruch der Theorie von Overton über die Bedeutung des lipoiden Plasmaanteiles für die Aufnahme von Stoffen in die Zellen und der von uns seit Jahren vertretenen Anschauung, daß der eiweißartige Bestandteil des Zellkörpers den Angriffspunkt für die Ionenwirkung darstellt. Man hat dieses eigenartige Verhalten der Zellen zu Rückschlüssen auf ihren Bau benützt, die unseres Ermessens über den Inhalt des tatsächlich Beobachteten weit hinausreichen. Insbesondere wurde aus dem Eindringen der lipoidlöslichen und der Zurückweisung der jonisierten Stoffe gefolgert, daß das Plasma von einer lipoiden Membran umgeben sei. Diese Vorstellung, die vermutlich von

---

[1] In Bezug auf die Fähigkeit, einzelne Metalle aus ihren Alkylverbindungen abzuspalten, verhält sich der Organismus offenbar verschieden, wodurch sich manche Differenzen erklären lassen. Es kann sogar an Stelle des Zerlegungsvermögens die Möglichkeit einer Alkylierung treten, wie die Methylierung von Selen und Tellur im Tierkörper beweist. Die häufig hervorgehobenen großen Unterschiede in der Giftigkeit von arseniger Säure und Arsensäure einerseits und Kakodylsäure andrerseits erklären sich ungezwungen aus der Verschiedenheit der abgespaltenen Ionen. Bei den ersteren sind es AsO_3 und AsO_4, bei der letzteren $(CH_3)_2 AsO_2$, welches allmählich in die ersteren wirksamen übergeführt werden muß. (Vgl. Heffter, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. *46*, p. 236.

den ursprünglichen Versuchen an membranumhüllten Pflanzenzellen herübergenommen wurde, ist für die tierischen Zellen zumindest unbewiesen. So wenig man für einen homogenen Gelatinwürfel, der in Sulfaten schrumpft, weil sie schwer in denselben eindringen, während er in Rhodaniden stärker quillt als in Wasser, eine Membran mit den entsprechenden Eigenschaften supponieren darf, so wenig ist ein analoger Schluß auf das Bestehen einer Plasmahaut gestattet. Es genügt wenigstens für die tierischen Zellen, die verschiedene Reaktion gegen Salze und Ester in den Eigenschaften des ganzen Zellplasmas und nicht einer hypothetischen Haut um dasselbe zu begründen.

Gleichfalls viel zu weitgehend scheint es, das differente Verhalten lipoidlöslicher und jonisierter Stoffe mit der mehr oder weniger verhüllten Annahme zu verbinden, daß die lebendige Substanz ein mechanisches Gemenge von lipoidem und proteoidem Material darstellt. Über die Folgerung, daß in der Zelle Proteine und Lipoide gewisse physikalische Charakter sich erhalten haben, kann man ohne Willkür nicht hinausgehen. Hier könnte es sich nach mannigfachen Analogien auch um eine chemische Verbindung von Komplexen handeln, die sich in physikochemischer Hinsicht einige Selbständigkeit gewahrt haben, wodurch für die physiologische Wirkung wesentliche und tiefgehende Unterschiede entstehen.

Bei den Estern ist die Aufnahme in die Zellen ein Lösungsvorgang, der mit großer Geschwindigkeit erfolgen kann. Bei den Salzen handelt es sich nach den Erfahrungen im Reagensglase um die Bildung von mehr oder minder lockeren Ioneneiweißverbindungen, ein Prozeß, der sich allmählich von der Oberfläche nach dem Innern des Zelleibes ausbreiten wird. In dieser Arbeit wurde gezeigt, wie man, unter Benützung des Lösungsvorganges in den Zelllipoiden, die Jonenwirkung zu steigern vermag. Man kann jedoch auch versuchen, geleitet von den experimentellen Ergebnissen an toten Eiweißkörpern, durch Steigerung der Jonenaffinität zu den Proteinkörpern des Organismus die physiologische Jonenwirkung zu potenzieren. Dieser Weg kann mit Erfolg betreten werden, worüber in der folgenden Mitteilung berichtet werden soll.



Erklärung der Kurventafeln.

Eine Zeitmarke alle zwei Sekunden, Blutdruck stets das Mittel bei großen Pulswellen.

Fig. 1. **Druckerniedrigung infolge kleiner Rhodangabe (0·3 *g*) mit folgender sehr geringer Drucksteigerung. Kurve zum Rhodannatriumversuch Nr. IV.**

Fig. 2. **Dritte Injektion von 1 *g* Rhodannatrium (Versuch I). Hemmung der Vaguserregung im Stadium der Drucksenkung.**

Fig. 3. **Bock'scher Kreislauf, erste Injektion von 1 *g* Rhodannatrium, starke Drucksenkung, Vaguspulse bei niederem Drucke.**

Fig. 4. **Typische Amylrhodanidvergiftung entspricht Versuch II der Amylesterreihe. Drucksenkung, darauf Drucksteigerung, Vaguspulse, Herzlähmung.**

Fig. 5. **Amylrhodanidvergiftung am Bock'schen Präparate. Vaguspulse bei tiefem Drucke, Atropinwirkung.**

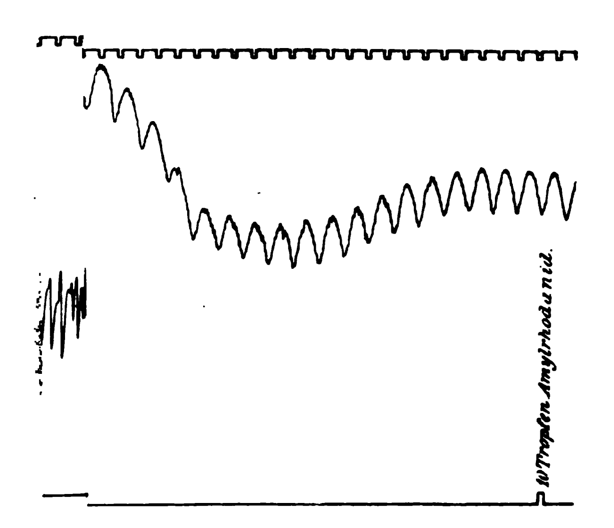
Fig. 6. **Letale Amylrhodanidvergiftung mit 8 Tropfen. Vagi durchschnitten. Jäher Anstieg des Vorhofdruckes über die Papiergrenze bei einem Carotisdrucke von 204 *mm* (Versuch IX, zweite Reihe).**

Fig. 7. **Strychninwirkung unvollkommen nach Amylrhodanidvergiftung bei einem Drucke von 80 *mm*.**

Fig. 8. **Amylrhodanidvergiftung. Erstickung bei 40 *mm* Druck unwirksam. Große Pulselongationen trotz vorheriger Atropinisierung.**

Fig. 9. **Inhalation von 10 Tropfen Amyljodid. Geringe Erhebung des Vorhofdruckes, dann stetige Senkung bei Erniedrigung des Carotisdruckes. Vorübergehende Bradycardie.**

Fig. 10. **Inhalation von 20 Tropfen Amyljodid. Starke Bradycardie während der Drucksenkung. Erhebung des Vorhofdruckes, die stationär bleibt.**



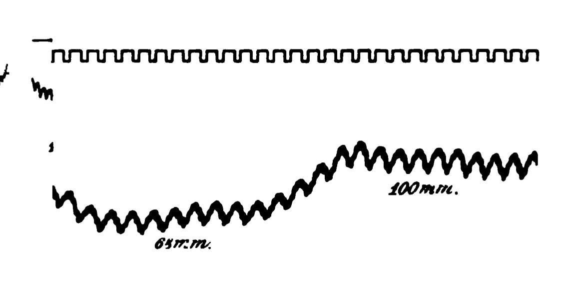




Fig. 1.

Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in der Leber

von

J. Seegen und **E. Sittig.**

(Nachtrag zur gleichnamigen Arbeit von Prof. J. Seegen und W. Neimann.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. April 1904.)

Im vorigen Jahre wurde der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien von Prof. J. Seegen eine von ihm und W. Neimann ausgeführte Abhandlung: »Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in der Leber« überreicht.

Diese Arbeit wurde im Winter 1903/04 von erstgenanntem Forscher und mir (Sittig) fortgesetzt. Inmitten seiner Tätigkeit ereilte der Tod meinen unvergeßlichen, hochverehrten Chef und Lehrer, welcher sein Interesse noch während der letzten Tage seines für die Wissenschaft so überaus fruchtbringenden Lebens diesem Gebiete zuwandte.

Im folgenden sollen die Resultate der Arbeit dieses Winters kurz beschrieben werden; wenn sie auch keinen Abschluß des in Angriff genommenen Problems bringen, dürften sie doch späteren Bearbeitern dieses Themas die experimentellen Schwierigkeiten einigermaßen erleichtern.

J. Seegen und W. Neimann[1] hatten aus dem wässerigen Dekokt frischer Kalbsleber eine Substanz isoliert, deren chemische Zusammensetzung und Konstitution er-

[1] ».Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in der Leber« von J. Seegen und W. Neimann, kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, 1903.

mittelt werden sollte. Um diesen Körper in größerer Menge zu erhalten, versuchten wir die noch immer komplizierte Herstellung desselben zu vereinfachen.

Große Schwierigkeiten verursachte die Eliminierung des, behufs Entfernung des die Substanz begleitenden Glykogens absichtlich im Überschusse zugefügten Tannins. Dies geschah bisher durch Ausfällung mit Hautpulver, einer sehr zeitraubenden und umständlichen Arbeit, welche in tagelangem Schütteln der Substanzlösung mit dem Fällungsmittel bestand. Nach vielen Versuchen erwies sich Essigäther als hervorragend geeignet, das überschüssige Tannin sowohl aus der wässerigen Lösung durch Ausschütteln, als auch von der trockenen Substanz durch Waschen respektive Kneten zu entfernen. In der Tat gelang es auf diesem Wege die Gerbsäure in verhältnismäßig kurzer Zeit vollkommen bis zum Verschwinden der äußerst empfindlichen Eisenchloridreaktion der Substanz zu entziehen. Diese enthielt nunmehr noch als fremde Bestandteile:

mineralische Beimengungen (bis 40%) und Leberzucker (Traubenzucker), welche beide aus dem verarbeiteten Ausgangsmateriale stammten und sich durch die mit dem Dekokt ausgeführten Operationen (Fällen mit Alkohol) unserem Produkte beigesellten. Durch Dialyse gelang es, den Aschengehalt beträchtlich zu reduzieren (auf zirka 10%). Hiebei machten wir die Beobachtung, daß auch der größte Teil des Traubenzuckers durch die Membrane gieng. Ein geringes Reduktionsvermögen ließ sich mittels Fehling'scher Lösung immer erkennen. Durch einen Versuch, den relativen Zuckergehalt polarimetrisch zu bestimmen, offenbarte sich uns eine interessante und wichtige Eigenschaft des neuen Körpers. Die wässerige Lösung desselben, welche vollkommen klar war, ließ nach mehrstündigem Stehen eine derartige Trübung erkennen, daß ein Polarisieren unmöglich war. Nach dem Filtrieren zeigte sie eine größere Drehung der Polarisationsebene. Daraus zogen wir den Schluß, daß die Substanz in wässeriger Lösung einer fortwährenden Zersetzung unterliegt, deren Produkte Traubenzucker und ein in Wasser unlöslicher stickstoffhaltiger Körper, welcher die Trübung hervorruft, sind.

Der Winkelfortsatz des Unterkiefers beim Menschen und bei den Säugetieren und die Beziehungen der Kaumuskeln zu demselben

(I. Teil)

von

C. Toldt,

w. M. k. Akad.

(Mit 3 Tafeln.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Jänner 1904.)

I. Einleitung.

In der zweiten Sitzung des kriminalanthropologischen Kongresses, welcher im Jahre 1885 zu Rom abgehalten wurde, zeigte P. Albrecht[2] als Beleg für seine These, daß der Mensch ein Affe, und zwar der niederste unter den Affen (le plus inférieur des singes) sei, den Unterkiefer eines erwachsenen Menschen vor, dessen unterer Rand beim Beginn des Astes stark nach unten abgebogen ist; indem dieser Rand gegen den Kieferwinkel hin wieder schief nach oben verlauft, kommt an dem letzteren ein nach unten austretender Vorsprung zustande. Diesen Vorsprung verglich Albrecht mit der Ausbiegung des Winkels an dem Unterkiefer eines Lemuren und nannte ihn l'Apophyse lémurienne. In dem Umstande, daß dieser Vorsprung bei keinem Affen, wohl aber beim Menschen mehr oder

---

[1] Syn. Eckfortsatz, Sandifort'scher Fortsatz, Processus lemurinicus, Apophysis lemurinica, Processus (Apophysis) angularis, Processus rami mandibularis. Richtig lautet der lateinische Ausdruck: Processus anguli mandibulae.

[2] Paul Albrecht, Actes du premier Congrès international d'Anthropologie criminelle. 1886—1887, S. 106.

weniger stark ausgebildet vorkomme, findet Albrecht einen Beweis, daß Fälle von auf die Lemuren zurückzuführendem Atavismus beim Menschen viel häufiger seien, als bei irgend einem (anderen) Affen.

Bald darauf machte Tenchini[1] Mitteilung über einen Fall von Albrecht's Apophysis lemurinica, welche er an dem Unterkiefer eines aus der Provinz Pergamo stammenden Verbrechers gefunden hatte. Er bringt die Ausbildung dieses Fortsatzes beim Menschen in Zusammenhang mit einer verstärkten Ausbildung der Kaumuskeln, insbesondere des M. masseter, ohne aber diesbezügliche Untersuchungen vorgenommen zu haben.

Noch in demselben Jahre veröffentlichte G. Zoja[2] zwei von ihm beobachtete Fälle: einen an dem Schädel eines Malabaren, den zweiten an dem Schädel eines 65 Jahre alten Lombarden; beide Schädel sind in gleichem Maße brachycephal (Index 83·3). Zoja bemerkt, daß schon Sandifort einen ähnlichen Fortsatz beschrieben und abgebildet habe und glaubt, daß derselbe einige Bedeutung für die Evolutionstheorie besitze, wenn sie auch vielleicht von einigen überschätzt werde.

Mingazzini[3] erörtert die morphologische Bedeutung dieses Fortsatzes und bringt Näheres über Vorkommen, Sitz und Gestalt desselben bei den verschiedenen Ordnungen der Säugetiere bei. Um den Fortsatz am Unterkiefer des Menschen und der Affen festzustellen, will sich Mingazzini nicht so sehr auf die »trügerische Schätzung durch die Sinne« verlassen, sondern vielmehr eine geometrische Messung in Anwendung bringen. Zu diesem Ende zieht er zwei Tangenten, eine obere zu dem tiefsten Punkte der meistens konkaven Krümmung des hinteren Randes des Astes und eine untere zu dem tiefsten

---

[1] L. Tenchini, Varietà numeriche delle vertebre e delle coste, con una nota sull' apofisi lemurinica d'Albrecht (in Criminali). L'Ateneo Medico Parmense 1888. S. 29.

[2] G. Zoja, Intorno al Mucrone dell'angolo della mandibula del Sandifort (Apofisi lemurinica dell'Albrecht). Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di scienze e lettere. Ser. II, Vol. XXI (1888), S. 790.

[3] G. Mingazzini, Sul significato morfologico del Processus rami mandibularis nell'uomo (Apofisi lemurinica di Albrecht). Archivio per l'Antropologia e l'Etnologia. Vol. XXII (1892), S. 133.

Punkte der ebenfalls gewöhnlich vorhandenen seichten Einsenkung des unteren Randes des Astes. Diese beiden Tangenten treffen sich zumeist in einem mehr oder weniger stumpfen, selten in einem annähernd rechten Winkel; der Scheitel dieses Winkels würde dem (häufig idealen) Angulus mandibulae entsprechen. Den Teil des Knochens, welcher hinter der oberen Tangente vorragt, nennt Mingazzini Processus superior, und den Teil, welcher unter die untere Tangente fällt, Processus inferior. Auf diese Weise fand dieser Autor niemals einen menschlichen Unterkiefer, welcher nicht zum mindesten eine Spur des Fortsatzes gezeigt hätte. Er unterscheidet beim Menschen eine pithekoide Form des Fortsatzes, bei welcher sich derselbe auf die Ränder des Astes beschränkt, den Kieferwinkel aber freiläßt und eine Lemurenform, bei welcher sich der Fortsatz sowohl auf die Ränder des Astes, als auch auf den Kieferwinkel ausdehnt.

An 349 Schädeln, welche teils Verbrechern (60), teils Irrsinnigen (169), teils normalen Menschen (120) angehört hatten, fand Mingazzini im ganzen selten die Lemurenform, gewöhnlich die pithekoide Form. Er wendet sich deshalb nicht nur gegen Albrecht, welcher behauptet hatte, daß kein Affe diesen Fortsatz besitze, sondern auch gegen Meckel,[1] nach welchem der Winkelfortsatz sowohl dem Affen als dem Menschen fehle, ferner gegen Sandifort,[2] welcher sagt, daß der von ihm beobachtete Fortsatz vom Kieferwinkel ausgeht, und nicht minder gegen Zoja, welcher den Fortsatz seines Malabarenkiefers mit dem am Unterkiefer des Hundes verglichen hatte.

Später hat sich noch Bosse[3] mit diesem Fortsatze, welchen er, wie schon Zoja vorgeschlagen hatte, den Sandifort'schen nennt, beschäftigt. Er untersuchte 500 Unterkiefer und fand den Fortsatz auffallend stark in 39, deutlich nachweisbar, aber schwach entwickelt in 56, deutlich nachweisbar in 379 Fällen;

---

[1] J. Fr. Meckel, System der vergleichenden Anatomie, 2. Band, 2. Abteilung, S. 560 und 561.

[2] Ed. Sandifort, Exercitationes academicae 1785. Lib. secund. Caput V., S. 54.

[3] Ulr. Bosse, Beiträge zur Anatomie des menschlichen Unterkiefers. Diss. Königsberg i. Pr. 1901.

an 26 Unterkiefern fehlte er. Was als »schwach entwickelt«, »deutlich nachweisbar« und als »stark entwickelt« anzusehen ist, wird nicht angegeben; ebenso wird von Differenzen auf beiden Seiten eines und desselben Unterkiefers keine Erwähnung getan. Den Fortsatz selbst charakterisiert Bosse kurz mit den einigermaßen rätselhaften Worten: »In ausgeprägten Fällen erscheint er als der in horizontaler Richtung umgeschlagene Winkel des Kiefers«; er fügt die Bemerkung hinzu: »es machen derartige Unterkiefer den Eindruck einer besonderen Breite«.

In C. v. Bardeleben's Handbuch der Anatomie führt Graf Spee[1] die Angabe Mingazzinis über das Vorkommen des Fortsatzes am menschlichen Unterkiefer an, ohne an dieselbe eine Bemerkung zu knüpfen.

II. Verhältnisse am menschlichen Unterkiefer.

Stellt man sich die Aufgabe nach der morphologischen Bedeutung der zuerst erwähnten abnormen Fortsätze des Unterkieferastes zu forschen und zu untersuchen, ob das, was Mingazzini und Bosse als Fortsatz des Unterkieferastes bezeichnen, mit den ersteren und mit dem Winkelfortsatze am Unterkiefer vieler Säugetiere vergleichbar ist, so muß man zunächst von den darauf Bezug habenden, als normgemäß anzusehenden Formverhältnissen an dem Aste des menschlichen Unterkiefers ausgehen.

Es ist eine allen Anatomen bekannte Tatsache, daß am Unterkieferaste erwachsener Menschen in der Gegend des Winkels sowohl an der medialen als an der lateralen Fläche desselben einzelne oder mehrere, größere oder kleinere rauhe Höckerchen vorkommen. In wohlausgeprägten Fällen finden sich an der lateralen Fläche deren drei oder vier, von welchen zwei am unteren und eines, seltener zwei am hinteren Rande des Astes ihren Sitz haben, so daß der Bug des Winkels selbst freibleibt. Sie stehen, wie Mingazzini richtig bemerkt, gewöhnlich mit den an der lateralen, beziehungsweise medialen Fläche des Astes sichtbaren Muskelleistchen in Zusammenhang, das heißt, diese letzteren laufen in die Höckerchen aus.

[1] Graf Spee, Das Skelett des Kopfes, 1896, S. 298.

Die Stärke der Höckerchen korrespondiert aber nicht immer mit der Ausbildung der Muskelleistchen, denn die letzteren können vollständig fehlen, während die ersteren deutlich sichtbar sind. Nicht selten fließen benachbarte Höckerchen zu einer dem Rande des Astes entlang laufenden Rauhigkeit zusammen. Übrigens sind sie häufig, ja gewöhnlich an beiden Hälften des Unterkiefers ungleich angeordnet und ausgeprägt. Die an der medialen Fläche des Astes sitzenden Höckerchen sind manchmal weniger ausgebildet, zugespitzt oder zugeschärft, während sie an der lateralen Fläche stets flach oder gerundet sind. In vielen Fällen aber treten sie an der medialen Fläche in Form von scharfen Stacheln oder Leisten sehr stark hervor, und zwar entweder nur entlang dem hinteren Kieferrande, oder zu vier oder fünf über- oder nebeneinander gelegenen Reihen geordnet in dem ganzen Bereich des hinter und unter dem Sulcus mylohyoideus befindlichen Flächenabschnittes, wobei es auch vorkommt, daß diese Furche eine Strecke weit von einer Knochenspange überbrückt wird. Es besteht keine konstante Übereinstimmung in der Ausbildung der Knochenhöckerchen auf der lateralen und medialen Fläche des Astes; namentlich sind sie an manchen Kiefern auf der medialen Fläche sehr stark, während sie auf der lateralen nur wenig ausgebildet sind. Die Muskelleistchen der lateralen Fläche erscheinen häufig nur in Form von flachen, entsprechend der Faserrichtung des Muskels geradlinig und zueinander parallel verlaufenden rauhen Streifen, manchmal aber sind sie, namentlich gegen den unteren Kieferrand hin, stärker erhaben und lassen dann rinnenförmig vertiefte, glatte Felder zwischen sich. Bemerkenswert ist, daß es keineswegs nur die kräftig gebauten Unterkiefer sind, an welchen die Leistchen und Höckerchen besonders stark hervortreten, sondern im Gegenteil nicht selten auch solche, welche Zeichen von Atrophie an sich tragen.

Wie man sich leicht überzeugen kann, entsprechen die Höckerchen und Leistchen jenen Stellen, an welchen sich die für den Aufbau der Mm. masseter und pterygoideus internus charakteristischen sehnigen Stränge und Platten an den Knochen heften (siehe unten S. 93 u. ff.). In ihrer Gesamtheit stellen sie die Tuberositas masseterica, beziehungsweise ptery-

goidea dar. Daß sie und alle ihre Variationen mit dem Zustande der betreffenden Muskeln in unmittelbarem Zusammenhange stehen, ist von vorneherein zu erwarten. Ebenso dürfte die häufige Erscheinung, daß der Knochen in der Gegend des Kieferwinkels mehr oder weniger lateral abgebogen ist, in einer Einwirkung der Muskeln auf die Knochenform begründet sein. Diese abgebogene Stelle ist in vielen Fällen mit vereinzelt stehenden, lateral vorspringenden Höckerchen oder einer zusammenhängenden, dem Rand entlang verlaufenden rauhen Erhabenheit versehen.

Von Wesenheit ist weiterhin die früher von den Anatomen nicht betonte Tatsache, daß beim Menschen an dem unteren Rande des Kieferastes nahezu regelmäßig eine flache, aber nach Maß und Form individuell sehr verschiedene Einsenkung besteht. Sie befindet sich an der Stelle, wo die vordersten Fleischbündel des M. masseter den unteren Kieferrand nicht mehr erreichen oder sich nur in ganz dünner Schichte an ihn ansetzen, und wo die Arteria maxillaris externa mit der Vena facialis anterior den unteren Kieferrand umgreift. Gewöhnlich wird sie hinten von dem vordersten der erwähnten Muskelhöckerchen begrenzt. An dieser Einsenkung ist die Oberfläche des Knochens im Gegensatz zu dem angrenzenden rauhen Ansatzfelde des M. masseter stets ganz glatt und glänzend und häufig setzt sich von ihr aus, entsprechend dem weiteren Verlaufe der genannten Arterie, eine seichte, glatte Abflachung auf die laterale Fläche des Kieferastes fort.

Auch der hintere Rand des Kieferastes verlauft in der Regel nicht ganz gerade, sondern besitzt oberhalb jener Strecke, welche der oberflächlichen Portion des M. masseter zum Ansatze dient, eine flache Einsenkung; diese ist fast ausnahmslos viel weniger ausgeprägt als die des unteren Randes, ist aber ebenfalls durch völlig glatte Beschaffenheit der Knochenoberfläche ausgezeichnet. Sie entspricht der Stelle, wo stärkere Blutgefäße des M. masseter über den hinteren Kieferrand hinwegziehen, um zwischen die einzelnen Abschnitte dieses Muskels einzutreten.

Diese beiden Einsenkungen des Kieferrandes sind es, welche Mingazzini hervorgehoben hat und zu welchen er

seine Tangenten zieht, um die Winkelfortsätze zu konstruieren. Selbstverständlich bilden diese Einsenkungen keine konstanten, gewöhnlich auch keine regelmäßigen Kurven, weshalb es höchst mißlich ist, zu denselben Tangenten zu ziehen; ein Versuch, dies zu tun, ergibt sofort, daß die Richtung, welche man solchen Tangenten gibt, innerhalb mehrerer Winkelgrade völlig dem subjektiven Ermessen unterliegt und daher auch die außerhalb der Tangenten fallenden Gebiete des Knochens, welche als Fortsätze aufgefaßt werden sollen, ganz verschieden ausfallen können. Das Resultat wird nicht befriedigender, wenn man diesen Versuch anstatt an dem Knochen selbst an einer Konturzeichnung desselben ausführt. Schon aus diesem Grunde kann ich der Methode Mingazzini's keinen Wert beilegen. Es kommt aber noch hinzu, daß der genannte Autor nicht untersucht hat, ob zwischen den Einsenkungen und den Vorragungen immer eine bestimmte kausale Beziehung besteht, das heißt, ob Größe und Form der letzteren durch die Art und Beschaffenheit der ersteren bedingt werden und ob beide auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind. Nur wenn diese Frage bejaht werden müßte, könnte die Einsenkung das Maß der Vorragung abgeben. Überdies ist es einmal in der Anatomie nicht gebräuchlich, etwas als Knochenfortsatz zu bezeichnen, was man mit gesunden und geübten Augen nicht als solchen zu erkennen vermag.

Es mag auch schon hier hervorgehoben werden, daß gegenüber den äußerst variablen Formverhältnissen in der Gegend des menschlichen Kieferwinkels der Winkelfortsatz, welcher dem Unterkiefer vieler Säugetiere zukommt, eine ganz typische Bildung ist, welche zum regelmäßigen Bau des Knochens gehört, für denselben geradezu charakteristisch ist und hinsichtlich seiner Lage, Form und Ausdehnung mit der Beschaffenheit der Kaumuskulatur, dem Mechanismus des Kiefergelenkes, beziehungsweise der Kaubewegungen, und in weiterer Folge mit den Formverhältnissen der Schädelbasis und des ganzen Schädels in innigstem Zusammenhange steht. Seine Größe und Form variiert deshalb sehr beträchtlich bei den verschiedenen Ordnungen und Familien der Säugetiere, ist aber bei den Individuen der einzelnen Spezies ganz konstant.

Schon dieser Umstand deutet darauf hin, daß die Formverhältnisse am menschlichen Unterkieferwinkel nichts anderes sind als Details der Knochenform, welche im einzelnen Falle durch die Beziehungen der Muskeln zum Kieferast und die besondere Beschaffenheit des Unterkiefers selbst in individuell sehr verschiedener Weise zum Ausdruck gebracht werden, wie dies in analoger Weise auch an vielen anderen Skeletteilen zu finden ist.

Unter Berücksichtigung aller dieser Umstände wird man sich darüber klar werden müssen, wie der Name »Winkelfortsatz« bei dem menschlichen Unterkiefer angewendet werden kann, beziehungsweise, was an diesem als Winkelfortsatz zu bezeichnen ist. Wenn es erweislich wäre, daß eine Vorragung am menschlichen Unterkieferwinkel, sei es eine größere oder kleinere Ausladung seiner typischen Flächen, sei es ein mehr oder weniger hervortretendes Muskelhöckerchen, morphologisch äquivalent ist dem Winkelfortsatz der Tiere, so müßte man sie ohne Rücksicht auf ihre sonstige Beschaffenheit mit diesem Namen bezeichnen; es wäre dann wohl auch der von P. Albrecht etwas vorschnell geprägte Name Processus lemurinicus bis zu einem gewissem Grade berechtigt. Die vorliegende Untersuchung hat aber zu dem Ergebnisse geführt, daß die Vorragungen, welche man am Winkel des ausgewachsenen menschlichen Unterkiefers in äußerst mannigfacher Erscheinungsform findet, keine phylogenetische Grundlage besitzen, sondern in individuell sehr verschiedener Weise und aus Ursachen, welche nicht in der gesetzmäßigen Entwicklungs- und Wachstumsgeschichte zu suchen sind, sondern erst im Laufe des Lebens früher oder später eintreten, zur Ausbildung kommen, ja daß sie in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle regressiven, in den am stärksten ausgeprägten Fällen sogar entschieden krankhaften Vorgängen ihre Entstehung verdanken. Bei dieser Sachlage wird man wohl am besten tun, sich an die allgemeinen Grundsätze der anatomischen Namengebung zu halten, wobei schon die gebräuchliche Terminologie für den Unterkiefer einen erwünschten Hinweis gibt. Wir sprechen von einem Kronenfortsatz, Processus coronoideus, als einem an dem Knochen in beträchtlichem Maße ausladenden

Teil, welcher eine »Fortsetzung« des Ganzen darstellt, und an welchem selbst wir wieder Flächen und Ränder unterscheiden; wir sprechen hingegen von einem Kinnhöckerchen, Tuberculum mentale, als einer kleinen, umschriebenen Vorwölbung, welche ein besonderes Attribut einer Fläche oder eines Randes dieses Knochens bildet. Niemand wird das letztere Kinnfortsatz nennen wollen, wenn es auch ab und zu stärker heraustritt. Folgerichtig kann am menschlichen Unterkiefer die Bezeichnung Winkelfortsatz nur dann Anwendung finden, wenn am Kieferwinkel eine beträchtliche abnorme Ausladung der Flächen und Ränder des Knochens besteht, welche dadurch als Fortsatz des Kieferastes gekennzeichnet ist, daß sie die für diesen charakteristischen Muskelleistchen und Muskelhöckerchen an sich trägt. Vorbildlich dafür ist der von Sandifort beschriebene Fortsatz. Hingegen glaube ich die am Winkel embryonaler und kindlicher Unterkiefer nach unten vorspringende Ecke nicht als Winkelfortsatz bezeichnen zu sollen, weil sie eine vorübergehende Eigenschaft des unteren Kieferrandes darstellt, deren Bedeutung eine ganz andere ist als die des Sandifort'schen Fortsatzes. Ebensowenig paßt der Name für jene geringgradigen Vorragungen des Kieferwinkels, welche durch die normale Einsenkung des unteren oder hinteren Randes des Kieferastes bedingt sind. Ganz und gar nicht eignet er sich für die am unteren oder hinteren Rande des Astes einzeln vortretenden Muskelhöckerchen, selbst dann nicht, wenn etwa zwei derselben miteinander verschmolzen sind und die Vorragung deshalb etwas breiter ist; für sie wäre die Bezeichnung Tubercula angularia brauchbar.

Was die Beobachtungen und Mitteilungen von Sandifort[1] anbelangt, ist vor allem hervorzuheben, daß sich dieselben auf zwei mit Syngnathie behaftete menschliche Schädel beziehen, daß sich in beiden Fällen mannigfache abnorme Zustände an dem synostosierten Unterkiefer befinden und insbesondere, daß außer dem mächtigen Fortsatz am Kieferwinkel noch andere Knochenauswüchse (Exostosen) an der Innenseite des Kinnes

[1] Sandifort l. c.

und in der Gegend des ersten und zweiten Mahlzahnes vorhanden sind.

Sandifort selbst bringt diesen Fortsatz am Kieferwinkel mit keinem Worte in Beziehung zu den Verhältnissen an dem normal gebauten menschlichen Unterkiefer. Alle diese Umstände werden weder von Zoja noch von Mingazzini erwähnt, geschweige denn entsprechend gewürdigt. Und doch sind sie sehr wesentlich; denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß Winkelfortsätze von der Größe und Gestalt, wie sie Sandifort beschrieben und abgebildet hat, am normal gebauten Unterkiefer des Menschen niemals vorkommen, sondern unmittelbar mit dem krankhaften Zustande, der Syngnathie, in Zusammenhang zu bringen sind.

Es ist in dieser Hinsicht von Interesse, daß auch der von Hyrtl[1] bearbeitete, mit wahrer Syngnathie behaftete Mödlinger Schädel an der linken, durch Synostose mit dem Oberkiefer verbundenen Hälfte des Unterkiefers einen sehr beträchtlichen, nach unten gerichteten Fortsatz am Kieferwinkel aufweist (vgl. l. c. Tab. I) und daß auch Bochdalek[2] an dem von ihm beschriebenen Falle von Syngnathie mehrfacher Exostosen des Unterkiefers erwähnt.

Ich kann diesbezüglich auch eigene Beobachtungen anführen, welche sich teils auf Schädel mit mehr oder weniger vollkommener Syngnathie (5 Fälle), teils auf solche mit geringergradiger Erkrankung des Kiefergelenkes beziehen (3 Fälle). Von diesen acht Schädeln zeigen fünf einen wohlausgeprägten Fortsatz am Kieferwinkel; sie sollen zunächst besprochen werden.

Der erste gehört dem Wiener Pathologisch-anatomischen Museum und trägt die Nr. 1494; er stammt von einem 33 Jahre alten Manne und ist mit vollständiger rechtsseitiger Syngnathie (knöcherne Verwachsung des Kieferastes mit der Gelenkpfanne)

---

[1] J. Hyrtl, Cranium cryptae Metelicensis, sive Syngnathiae verae et spuriae casus singularis. Wien, bei W. Braumüller 1877.

[2] Bochdalek, Beschreibung einer merkwürdigen Synostose des Unterkiefers mit den beiden Oberkiefern (Syngnathia). Prager Vierteljahrsschrift 1871, S. 19.

behaftet.[1] Auf der Seite der Synostose zeigt er einen Fortsatz am Kieferwinkel (Fig. I), welcher vollkommen dem von Sandifort beschriebenen gleicht. Derselbe ragt 12 *mm* über das Niveau des unteren Kieferrandes nach unten vor, ist gegen den letzteren treppenförmig abgesetzt, leicht lateral abgebogen und an der lateralen wie an der medialen Seite sowie auch an seinem unteren konvexen Rande mit höckerförmigen Muskelrauhigkeiten versehen. Der rechte Kieferast ist sowohl in der senkrechten wie in der sagittalen Richtung verkürzt, so wie auch die rechte Unterkieferhälfte, von ihrem hinteren Rand zum Tuberculum mentale gemessen, um 14 *mm* kürzer ist als die linke. Die senkrechte Höhe des rechten Kieferastes einschließlich des Winkelfortsatzes ist, am Köpfchen gemessen, um 14 *mm* geringer als die des linken (52 und 66 *mm*). Auch der Kronenfortsatz der erkrankten Seite ist in seiner Form verändert; er ist schmäler, aber zugleich dicker und länger als der der linken Seite (die Höhe des Astes, vom unteren Ende des Winkelfortsatzes zur Spitze des Kronenfortsatzes gemessen, beträgt rechts 72, links 63·5 *mm*, vor dem Winkelfortsatz genommen, rechts 65, links 62 *mm*). An dem linken Kieferaste, dessen Gelenkköpfchen vollständig frei und regelmäßig gebildet ist, befindet sich ebenfalls ein nach unten vorragender Fortsatz des Kieferwinkels; er ist aber beträchtlich kürzer als auf der rechten Seite, indem er den unteren Kieferrand nur um 4 *mm* überragt und hebt sich gegen diesen nur mit einer flach konkaven Schweifung ab. Der Körper des Unterkiefers ist, wie schon erwähnt, in seiner Längsrichtung in hohem Maße asymmetrisch und zum Kieferaste in einem stumpfen Winkel (annähernd rechts 125°, links 120°) eingestellt; das Kinn ist auffallend spitz, jedoch etwas zurücktretend, die stark nach vorne austretenden Tubercula mentalia stehen sehr nahe aneinander. Der nahezu geradlinige untere Kieferrand steigt

---

[1] Dieser Schädel ist in J. Scheff's Handbuch der Zahnheilkunde, II. Bd., 1. Abt., Wien 1892, und zwar in dem von E. Albert behandelten Kapitel: Erkrankungen des Kiefergelenkes, abgebildet. Leider ist die Zeichnung in einer höchst ungünstigen Ansicht aufgenommen, so daß der Fortsatz nicht seiner Länge nach sichtbar und auch die Asymmetrie des Unterkiefers nicht erkennbar ist. Im Texte geschieht von dem Schädel keine Erwähnung.

rechts etwas mehr nach hinten an und senkt sich dann rechts in steilem, links in flachem Bogen auf den Fortsatz herab. Die Höhe des Kieferkörpers beträgt vorne in der Mittelebene 36 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 30, links 27 *mm*. Diese verhältnismäßig beträchtliche Höhe der Seitenteile des Kieferkörpers ist namentlich auf der rechten Seite durch Knochenwucherung an den Rändern der Zahnfächer der Mahlzähne bedingt; im übrigen sind aber die buccalen Wände der Zahnfächer verdünnt und teilweise lückenhaft. Von den Zähnen fehlen der linke obere und die beiden unteren Weisheitszähne sowie ihre Alveolen. Auf der rechten Seite ist der zweite obere Mahlzahn verkehrt, mit der Krone nach oben, eingestellt, der ihm korrespondierende untere schief nach vorne und medial gerichtet, und zwar, wie es scheint, ebenfalls verkehrt, die mangelhaft gebildete Krone nach unten gerichtet. Im Oberkiefer ist rechts der zweite Backenzahn so nahe an den Eckzahn herangerückt, daß das Fach für den ersten Backenzahn ganz an die buccale Kieferfläche herausgedrängt erscheint. Die übrigen Zähne des Ober- und Unterkiefers sind etwas schief gestellt, ihre Wurzeln nach hinten geneigt und in derselben Richtung abgebogen. Der Hirnschädel sowie das Obergesicht sind asymmetrisch. Der Schädel ist namentlich am Hinterhaupte rechts bedeutend abgeflacht und der Warzenfortsatz weiter nach vorne gerückt als links; hingegen ist die rechte Scheitelgegend etwas stärker vorgewölbt. Die Höhe des Oberkieferkörpers beträgt, in der Linie senkrecht durch das Foramen infraorbitale gemessen, links 47, rechts nur 41·5 *mm*; der untere Augenhöhlenrand sowie der Jochbogen stehen rechts tiefer als links. Diese Asymmetrie des Kopfes, insbesondere aber die abnorme Stellung des zweiten oberen und unteren Mahlzahnes lassen mit einiger Sicherheit darauf schließen, daß die Erkrankung des Kiefergelenkes schon im Kindesalter etwa zur Zeit der Bildung der zweiten Mahlzähne eingetreten sein dürfte.

Als zweiten führe ich den hinsichtlich des Unterkiefers in vieler Beziehung dem ersten ähnlichen Schädel eines 34 Jahre alten Zigeuners (Anatom. Institut der deutschen Universität in Prag, Nr. 4656) an, welchen mir Prof. C. Rabl nebst anderem sehr lehrreichen Materiale freundlichst zur Verfügung gestellt hat.

Der kleine, dolichocephale Schädel zeigt eine schwere Erkrankung des rechten Kiefergelenkes, welche mit vollständiger Unbeweglichkeit des Unterkiefers verbunden gewesen sein dürfte. An dem rechten Kieferaste ist nämlich der verkümmerte Gelenkfortsatz medial abgebogen, so daß das Rudiment des nahezu sagittal eingestellten Gelenkköpfchens (Fig. II) mit freier, glatter Oberfläche dem medialen, ebenfalls glatten Anteil der Gelenkgrube frei anliegt. Aus der lateralen Wand des Gelenkfortsatzes tritt eine rundliche, mit breiter Basis aufsitzende Knochengeschwulst hervor, welche sich oben mit unregelmäßig rauher und höckeriger Fläche an den ebenso veränderten und etwas ausgeweiteten lateralen Anteil der Gelenkgrube anfügt. In den zentralen Gebieten dieser einander zugekehrten Flächen liegt spongiöse Knochensubstanz frei zutage, durch welche die Geschwulst wahrscheinlich mit der Gelenkpfanne verwachsen gewesen ist.

Der rechte Kieferast ist in sehr stumpfem Winkel (ungefähr 130°) zum Unterkieferkörper eingestellt, auffallend schmal und dick, die Incisura mandibulae sehr eng, die Crista buccinatoria scharfkantig und sehr weit vortretend, das Foramen mandibulare weit, die Lingula flach und dick, der Kronenfortsatz länger, schmäler und dicker als auf der linken Seite und nach oben spitz auslaufend. Von dem Kieferwinkel senkt sich ein glatter, an seiner Basis 17 *mm* breiter Fortsatz nach unten, den unteren Kieferrand um 8 *mm* überragend; er ist leicht lateral geneigt und verschmälert sich allmählich nach unten, um mit einem 9 *mm* langen horizontalen Rande zu enden. Der vordere Rand des Fortsatzes geht mit leicht konkaver Schweifung in eine flache Einsenkung des unteren Kieferrandes über, während der hintere Rand leicht konvex ist und sich in eine halbmondförmige Einsenkung des hinteren Kieferrandes fortsetzt. An seiner lateralen Fläche zeigt der Fortsatz drei nahezu geradlinige, unter sich parallel laufende scharfkantige Muskelleistchen, welche sich von dem Aste auf ihn herabziehen und am unteren Rande des Fortsatzes mit je einem kleinen schmalen Höckerchen enden; zwei andere, ganz flache Muskellinien laufen gegen den hinteren Rand des Astes aus. An der medialen Fläche des rechten Kieferastes erscheint die Tuberositas pterygoidea in Form von vier

schief gestellten, mehrfach unter sich zusammenhängenden ganz flachen und schmalen Leistchen, welche gegen den hinteren Rand des Astes, beziehungsweise des Winkelfortsatzes auslaufen, um daselbst in sehr kleinen Höckerchen zu enden; das obere Ende der Tuberositas pterygoidea wird aber durch einen scharf zugespitzten, schief nach oben und medial gerichteten, unmittelbar hinter dem Zugang des Canalis mandibularis hervortretenden Knochenstachel gebildet.

Der linke Kieferast ist ebenfalls sehr schmal, etwas dünner als der rechte, der Winkel, den er mit dem Körper bildet, weniger stumpf als auf der linken Seite (ungefähr 115°); der Processus condyloideus ist ganz kurz, das Gelenkköpfchen regelrecht eingestellt und besitzt eine glatte, walzenförmige Gelenkfläche, trägt aber an seinem medialen Ende einen nach vorne gerichteten scharf spitzigen Knochenstachel (Exostose); an der hinteren Seite befindet sich unmittelbar unter der Gelenkfläche eine schmale usurierte Stelle. Die Muskelleistchen der lateralen Fläche sind etwas weniger ausgebildet als auf der rechten Seite; das vorderste von ihnen tritt mit einem kleinen Höckerchen hinter der gewöhnlichen Einsenkung des unteren Kieferrandes ein wenig nach unten vor. Ein Winkelfortsatz ist hier nicht vorhanden. Die Maße des Kieferastes sind die folgenden: kleinste Breite beiderseits 25 *mm*; Höhe, vom untersten Punkte des Winkels zur Oberfläche des Köpfchens gemessen, rechts 52, links 58 *mm*, zur Spitze des Kronenfortsatzes rechts 66, links 61 *mm*.

Der Unterkiefer ist im ganzen asymmetrisch, indem seine linke Hälfte, vom hinteren Rande zur Mitte der Protuberantia mentalis gemessen, eine Länge von 87 *mm*, die rechte nur von 78 *mm* besitzt. Im Bereiche seines Körpers zeigt er, abgesehen von einer geringen Verkürzung des Zahnfächerfortsatzes, keinerlei Anzeichen von Degeneration; er enthält sowie der Oberkiefer alle Zähne in sehr gutem Erhaltungszustande und in normaler Stellung. Bemerkenswert ist nur die beträchtliche Abnahme der Höhe des Unterkieferkörpers nach hinten, indem dieselbe vorne in der Mittelebene 34 *mm*, in der Gegend des dritten Mahlzahnes rechts 24, links 25 *mm* beträgt.

Der Hirnschädel ist symmetrisch, nur der linke Warzenfortsatz ist auffallend breiter als der rechte. Der rechte Jochbogen steht etwas tiefer als der linke und der rechte Oberkiefer besitzt eine geringere Höhe (in der Linie senkrecht durch das Foramen infraorbitale gemessen, rechts 33, links 39 *mm*). An dem Dache der rechten Augenhöhle findet sich eine von einer Verletzung herrührende, von übernarbten Rändern begrenzte, in der Richtung der Augenhöhlenachse verlaufende und bis nahe an den oberen Augenhöhlenrand heranreichende 20 *mm* lange Spalte.[1]

Sehr lehrreich für die vorliegende Untersuchung ist ferner ein durch Prof. E. Zuckerkandl erworbener Schädel des Wiener Anatomischen Museums von einem etwa 30 Jahre alten Manne unbekannter Herkunft (Nr. 207). An demselben ist der Gelenkfortsatz des rechten Kieferastes stark verkürzt, das Gelenkköpfchen selbst ganz abgeplattet, wie es scheint infolge eines arthritischen Prozesses. Auch das linke Kieferköpfchen zeigt Spuren dieser Erkrankung, ist aber in seiner Form nicht merkbar verändert. Der rechte Kieferast ist vom Köpfchen aus gemessen um 12 *mm* niederer als der linke (53·5 und 65·5 *mm*), während das Höhenmaß des Astes von der Spitze des Kronenfortsatzes aus genommen nur wenig differiert (rechts 67, links 64 *mm*). Auf der kranken Seite sind die Muskelrauhigkeiten für den Ansatz des M. masseter viel stärker ausgeprägt als an der gesunden und eine derselben tritt am hinteren Rande des Astes in Form eines stumpfen Höckerchens vor. An dem rechten Kieferwinkel (Fig. III) sitzt ein breiter lateral abgebogener Fortsatz auf, welcher 6 *mm* nach unten vorragt und hinten in eine

[1] An diesem sowie an dem erstgenannten Schädel ist die Syngnathie offenbar infolge einer mit großer Gewalt, etwa durch einen Hufschlag erfolgten Verletzung entstanden, durch welche eine Fraktur des Gelenkfortsatzes mit Verschiebung des Bruchstückes nach der medialen Seite hervorgerufen wurde. Auch an dem ersten Schädel ist nicht das Gelenkköpfchen, sondern der mächtige Callus mit der Gelenkpfanne verwachsen. In dem ersten Falle hat die Verletzung offenbar längere Zeit vor dem Tode und vor Vollendung des Wachstums stattgefunden, daher die hochgradigen sekundären Veränderungen am Hirn- und Gesichtsschädel; in dem zweiten Falle ist die Verletzung wahrscheinlich an dem erwachsenen Manne eingetreten, da nur der unmittelbar betroffene Teil, der rechte Kieferast, erhebliche sekundäre Veränderungen aufweist.

leichte Vorwölbung des hinteren Kieferrandes übergeht. Die Muskelleistchen der lateralen Fläche des Astes erstrecken sich auf den Fortsatz herab und gehen an demselben in kleine Höckerchen über, von welchen zwei am unteren Rande des Fortsatzes vortreten. An dem linken Kieferwinkel ist kein Fortsatz vorhanden, nur eines der Muskelhöckerchen überragt ein wenig den unteren Rand des Astes. Eine nennenswerte Asymmetrie des Unterkieferkörpers ist nicht bemerkbar, wohl aber ist der rechte Oberkiefer beträchtlich niederer als der linke und namentlich steht auch der rechte Jochbogen viel tiefer als der linke. Weder der Oberkiefer noch der Unterkiefer zeigen Spuren von Atrophie des Knochens; die Zähne sind gut erhalten, normal eingestellt und vollzählig, nur ist beiderseits der obere Weisheitszahn nicht zur Entwicklung gekommen. Die Zahnwurzeln sind auffallend lang, links im allgemeinen etwas länger als rechts.

Als vierter ist hier der Schädel eines 40 Jahre alten Kroaten (Naturhistorisches Hofmuseum[1], Nr. 1856) anzuführen, welcher an dem rechten Kieferwinkel einen wohlausgeprägten Fortsatz besitzt. Der Körper des Unterkiefers ist auf beiden Seiten in der Gegend der Mahlzähne atrophisch; es fehlen rechts alle Mahlzähne, links der erste und zweite und an ihrer Stelle ist der Zahnfächerfortsatz vollkommen geschwunden. Ebenso ist der Kieferast auf beiden Seiten im Zustande der Atrophie, sehr schmal und dünn. Auf der rechten Seite zeigt der Gelenkfortsatz die Spuren einer chronischen Erkrankung; er ist verkürzt, ein wenig nach der medialen Seite abgebogen und seine laterale Fläche mit einer längsoval umgrenzten flachen Knochenauftreibung behaftet. Das Gelenkköpfchen selbst ist etwas abgeplattet und zeigt eine rauhe Oberfläche. Die Höhe des Astes an dem Köpfchen gemessen beträgt rechts 57·0, links 66·5 *mm*; sie ist also auf der erkrankten Seite einschließdes Fortsatzes am Kieferwinkel um 9·5 *mm* geringer als auf der gesunden, während die Höhe des Astes zur Spitze des Kronenfortsatzes gemessen auf beiden Seiten gleich ist (66 *mm*).

[1] Herr Kustos J. Szombathy hat mir die Benützung der reichhaltigen Schädelsammlung dieses Museums freundlichst gestattet, wofür ich ihm zu bestem Dank verpflichtet bin.

Der Fortsatz am rechten Kieferwinkel tritt um 5·5 *mm* über den unteren Kieferrand gerade nach unten vor, ist platt und dünn, stumpf dreieckig im Umriß; vorne geht sein unterer Rand in eine ganz flache Einsenkung des unteren Kieferrandes über, während er sich hinten ohne jegliche Vorbauchung zu dem geradlinigen hinteren Kieferrand erhebt. Am linken Kieferwinkel besteht keine Andeutung eines Fortsatzes.

Ein fünfter hieher gehörender Schädel ist endlich der eines 50 Jahre alten Kroaten aus Cattaro (Naturhistorisches Hofmuseum Nr. 1869). Das Gesichtsskelett zeigt alle Zeichen der Atrophie; an der linken Seite besteht eine Zahnlücke an Stelle des ersten oberen Mahlzahnes, die übrigen Zähne sind mit Ausnahme der vier Weisheitszähne erhalten. Der rechte Gelenkfortsatz des Unterkiefers ist um 5 *mm* kürzer als der linke, das rechte Gelenkköpfchen ganz abgeplattet, aber mit glatter Oberfläche versehen. Andere Spuren einer Erkrankung des Kiefergelenkes sind nicht vorhanden. Die Muskelrauhigkeiten des Astes sind an der lateralen Fläche beiderseits kaum angedeutet, an der medialen Fläche in Form mäßig vorragender Höckerchen vorhanden. Die Breite des Astes beträgt rechts 29, links 30 *mm*; seine Höhe einschließlich des Fortsatzes am Köpfchen gemessen rechts 51·5, links 58 *mm*, am Kronenfortsatze rechts 64, links 61 *mm*. In dem Bereiche des Körpers ist die Höhe des Unterkiefers vorne in der Mittelebene 34 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 18, links 20·5 *mm*. Auf beiden Seiten befindet sich ein Fortsatz am Kieferwinkel. Rechts ragt derselbe 9 *mm* über den untern Kieferrand vor, ist dreieckig, unten zugespitzt, etwas lateral abgebogen; den hintern Kieferrand baucht er nicht vor. An seiner lateralen Fläche befindet sich ein flaches längliches Muskelhöckerchen und hinter demselben eine seichte Vertiefung. Vorne geht der Rand des Fortsatzes in flach konkaver Krümmung in den geradlinigen unteren Kieferrand über. Links tritt der Fortsatz nur 4 *mm* über den unteren Kieferrand hervor; er konturiert sich mit einem flach konvexen Bogen und trägt an seinem Rande zwei ganz flache, an der lateralen Seite vorspringende Muskelhöckerchen. Unmittelbar vor dem Fortsatz befindet sich am unteren Kieferrand eine seichte Einsenkung.

Diesen fünf Schädeln ist gemeinsam, daß auf der Seite, an welcher die Erkrankung des Kiefergelenkes ihren Sitz hat (bei allen zufällig die rechte Seite) der Gelenkfortsatz und mit diesem der ganze Kieferast beträchtlich verkürzt ist und daß diese Verkürzung selbst durch den nach unten vortretenden Fortsatz des Kieferwinkels nicht ausgeglichen wird. Die Verkürzung betrifft die Lagerstätte der Mm. masseter und pterygoideus internus, nicht aber die Ansatzstelle des M. temporalis, was daraus hervorgeht, daß die Höhe des Kieferastes in dem Bereiche des Kronenfortsatzes nicht nur nicht vermindert, sondern in vier von den fünf Fällen sogar vergrößert ist.

Der besseren Übersicht wegen stelle ich die Höhenmaße des Kieferastes dieser fünf Schädel (von dem am meisten nach unten vorragenden Punkte desselben zum oberen Ende des Gelenkköpfchens, beziehungsweise des Kronenfortsatzes gemessen) und die Höhe des Fortsatzes am Kieferwinkel in einer Tabelle zusammen. Die Zahlen bedeuten *mm*.

Bezeichnung des Schädels	Körperseite	Höhe des Astes einschließlich des Winkelfortsatzes		Höhe des Winkelfortsatzes
		am Köpfchen	am Kronenfortsatz	
Pathol. anatom. Museum, Nr. 1494 (Vollständige Syngnathie rechts)	rechts	52	72	12
	links	66	63·5	4
Museum d. Prager Anatom. Institutes, Nr. 4656 (Syngnathie rechts)	rechts	52	66	8
	links	58	61	—
Museum d. Wiener Anatom. Institutes, Nr. 207 (Erkrankung des rechten Kiefergelenkes)	rechts	53·5	67	6
	links	65·5	64	—
Naturhistor. Hofmuseum Nr. 1856 (Erkrankung des rechten Kiefergelenkes)	rechts	57	66	5·5
	links	66·5	66	—
Naturhistor. Hofmuseum Nr. 1869 (Erkrankung des rechten Kiefergelenkes)	rechts	51·5	64	9
	links	58	61	4

Ich erwähne hier noch kurz drei andere Schädel aus dem Wiener Pathologisch-anatomischen Museum, welche mir, sowie der vorhin beschriebene, von meinem Freund und Kollegen A. Weichselbaum gütigst zur Verfügung gestellt worden sind; sie zeigen schwere Erkrankung des Kiefergelenkes mit hochgradiger Funktionsstörung desselben bei weitgehenden Gestaltveränderungen des Unterkiefers, aber ohne daß es zur Ausbildung eines Fortsatzes am Kieferwinkel gekommen wäre.

An einem derselben (Nr. 2201) ist der Körper des Unterkiefers in der Gegend des rechten ersten Mahlzahnes durch eine platte Knochenbrücke mit dem Oberkiefer verwachsen, also vollkommen unbeweglich, und der hochgradig asymmetrische Körper des Unterkiefers ist infolge eines entzündlichen Prozesses bis auf die Basis degeneriert. Beide Kieferwinkel sind rechteckig, an ihrer medialen und lateralen Fläche mit stark ausgebildeten Muskelhöckerchen versehen, von welchen einzelne an dem unteren sowie an dem hinteren Rande vorragen; ein Winkelfortsatz ist aber nicht vorhanden.

An einem anderen Schädel (Nr. 2794)[1] von einer 52 Jahre alten Frau ist die Beweglichkeit des Unterkiefers durch eine von der Wurzel des Jochfortsatzes des linken Schläfenbeines und von der Gelenkpfanne ausgehende Exostosenbildung, sowie durch krankhafte Degeneration des Kieferköpfchens auf ein Minimum reduziert. In diesem Falle ist der linke Kieferast zu einem nahezu zylindrischen Stab umgewandelt, der in ganz flachem Bogen, ohne die geringste Andeutung eines Angulus (schlittenkufenförmig) in den Kieferkörper übergeht. Der rechte Kieferast ist schmäler als gewöhnlich, bildet aber mit dem Kieferkörper einen gut ausgeprägten Kieferwinkel; ein Fortsatz an diesem fehlt. An dem Schädel (Nr. 2058) endlich ist die Beweglichkeit des Unterkiefers durch eine vom unteren Rande des linken Jochbeines ausgehende Exostosenbildung beträchtlich eingeschränkt (allem Anschein nach war der Unterkiefer durch

---

[1] Dieser Schädel ist von A. Kolisko in: Beiträge zur Kenntnis der Osteomyelitis von Ed. Albert und Al. Kolisko, Wien bei Hölder 1896, eingehendst beschrieben (S. 21) und abgebildet worden (Tafel I). Die Diagnose lautet: Osteomyelitis purulenta cranii. Bezüglich des primären Krankheitsprozesses verweise ich auf die zitierte Monographie.

fibröses Gewebe fest mit dem Jochbein verbunden). Auch in diesem Falle ist der linke Ast schmäler und dicker als gewöhnlich und geht in sehr flachem Bogen in den Körper über. Auf der rechten Seite ist der Kieferwinkel ebenfalls bogenförmig gestaltet. Weder rechts noch links besteht ein Fortsatz am Kieferwinkel. Wie an den zwei früher genannten Schädeln ist der Unterkieferkörper auffallend asymmetrisch.

Es ist nicht meine Sache, die Formeigentümlichkeiten der besprochenen Unterkiefer aus dem Wesen des zu Grunde liegenden Krankheitsprozesses zu erklären. Es genügt mir festzustellen, daß unter den mannigfachen Veränderungen des Unterkiefers und namentlich seines Astes, welche als Folgeerscheinungen schwerer chronischer Erkrankungen des Kiefergelenkes zur Beobachtung kommen, eine Verkürzung des Astes und das Vortreten eines breiten Fortsatzes des Kieferwinkels nach unten auf der erkrankten Seite sehr häufig sind. Auch an der nicht erkrankten Seite kann ein solcher Fortsatz auftreten. Diese Erscheinungen sind, wie der dritte, vierte und fünfte von den erwähnten Schädeln zeigen, nicht notwendig an die vollkommene Syngnathie geknüpft, sondern können auch dann vorkommen, wenn die Funktionsstörung des Kiefergelenkes nicht bis zur vollständigen Unbeweglichkeit desselben gediehen ist. Wohl aber scheint eine gewisse Voraussetzung dafür in einem bestimmten Erhaltungszustand des Unterkiefers zu liegen. Denn syngnathe Schädel mit hochgradiger Degeneration des Unterkiefers (wie die drei zuletzt angeführten des Wiener pathologisch-anatomischen Institutes) bieten Erscheinungen anderer Art dar. Wahrscheinlich ändert sich der Zustand des Unterkiefers auch bei längerer Dauer des Krankheitsprozesses.

Eine nähere Untersuchung dieser Verhältnisse von zuständiger Seite, das heißt durch die pathologischen Anatomen wäre höchst erwünscht. Die zunächst interessierende Frage, über welche ich mich als Nichtfachmann nur mit aller Reserve aussprechen kann, wäre, ob der Fortsatz am Kieferwinkel in solchen Fällen durch Neubildung, beziehungsweise Wucherung von Knochensubstanz von der Muskelansatzstelle aus, oder durch Knochenschwund in den unmittelbar vor der letzteren

gelegenen Teilen des Unterkieferrandes zu stande kommt. Für beide Annahmen ließe sich ein ätiologisches Moment ins Feld führen. Für die erste die gewöhnlich entzündliche Natur des zu Grunde liegenden oder begleitenden Krankheitsprozesses, welcher jedenfalls das Auftreten von Exostosen an anderen Stellen des Unterkiefers zuzuschreiben ist; für die zweite die andauernde Inaktivität des Unterkiefers.

Spezielle Anhaltspunkte für die Entstehung des Fortsatzes dürften namentlich die ersten drei von den besprochenen Schädeln bieten. Sie zeigen an dem Winkelfortsatz der erkrankten Seite deutliche Spuren des Ansatzes der Mm. masseter und pterygoideus internus, welche offenbar bis an das untere Ende des Fortsatzes herabgereicht haben. Eine Verlängerung der Ansatzteile dieser Muskeln, das heißt ein Wandern ihres Ansatzes nach unten auf den Fortsatz, was bei Entstehung des letzteren durch Knochenwucherung hätte erfolgen müssen, ist unter den obwaltenden Umständen wohl auszuschließen. Die Muskeln müssen vielmehr im ganzen verkürzt, jedoch nicht in sehr hohem Maße atrophisch gewesen sein. In allen drei Fällen muß die Verkürzung des Astes auf der erkrankten Seite zum größten Teile auf den Schwund, beziehungsweise die Abbiegung des Gelenkfortsatzes bezogen werden, so daß das eigentliche Ansatzfeld der Mm. masseter und pterygoideus internus und namentlich das Ansatzgebiet der oberflächlichen Portion des ersteren keine sehr beträchtliche Einengung erlitten haben dürfte. Das Vortreten des Fortsatzes muß daher auf eine Atrophie des vor diesem Ansatzfelde gelegenen Teiles der Basis mandibulae zurückgeführt werden. Für die Annahme eines atrophischen Vorganges könnte auch die beträchtliche Verkürzung der zugehörigen Hälfte des Unterkiefers sprechen.

Sollte sich diese Auffassung als richtig erweisen, so würde sich aus den Befunden an den von mir beobachteten und aus der Literatur herangezogenen Schädeln folgendes ergeben: Eine höhergradige, dauernde Funktionsstörung des Kiefergelenkes führt durch Inaktivitätsatrophie an der Basis des Unterkiefers zur Entstehung eines nach unten austretenden Winkelfortsatzes auf der erkrankten Seite, wenn es nicht zu einer sehr beträchtlichen

Atrophie der Mm. masseter und pterygoideus internus, gekommen und der Unterkiefer selbst nicht stark degeneriert ist. Bei höhergradigem Schwund der Mm. masseter und pterygoideus internus tritt hingegen die Schlittenkufenform des Unterkiefers auf (Schädel des Wiener Pathologisch-anatomischen Museums, Nr. 2794 und 2058).

Auf der nicht erkrankten Seite können ähnliche Formveränderungen auftreten, wenn auch gewöhnlich in geringerem Maße. Auch dies spricht gegen die Entstehung des Fortsatzes durch Knochenwucherung.

Durchsucht man eine große Zahl von Schädeln mit normalen Kiefergelenken, so findet man nicht selten, daß in der Gegend des Kieferwinkels ein mehr oder weniger (2 bis 4 *mm*) nach unten austretender flacher Vorsprung mit eckigem oder gerundetem Umriß besteht, welcher die beiden Muskelhöckerchen trägt und manchmal lateral abgebogen ist, also ein kleiner Winkelfortsatz. Die vor diesem befindliche, dem vordersten Teil des Ansatzes des M. masseter entsprechende Einsenkung des unteren Kieferrandes kann dabei tiefer sein als gewöhnlich, sie ist es aber durchaus nicht immer, so daß kein bestimmtes Verhältnis zwischen der Tiefe dieser Einsenkung und der Größe der hinter ihr ausladenden Vorragung besteht, ja es kann sich die letztere aus einem ganz geradlinig verlaufenden Kieferrand erheben. Vorragung und Einsenkung sind dabei sowohl dem Maße als der Form nach fast ausnahmslos an beiden Seiten desselben Unterkiefers ungleich beschaffen. Viel häufiger werden jedoch kleine Vorsprünge am unteren Rande des Kieferastes durch das Austreten einzelner Muskelhöckerchen, entweder nur des vorderen oder des hinteren oder beider für sich, selbst noch eines dritten, erzeugt, wobei dieselben größer oder kleiner sein und näher oder entfernter voneinander stehen können. Meistens gehören sie der Tuberositas masseterica an. Die Einsenkung des unteren Kieferrandes vor dem vordersten dieser Höckerchen kann seichter oder tiefer sein oder auch ganz fehlen (Fig. IV, V).

Es kommt endlich vor, daß zwei nach unten vorragende Muskelhöckerchen miteinander zusammengeflossen sind und

so eine etwas breitere Vorragung bilden, und zwar gehören dann entweder beide Höckerchen der Tuberositas masseterica, oder das eine dieser und das andere der Tuberositas pterygoidea an; an der Beziehung der Höckerchen zu den Muskelleistchen ist dies leicht zu erkennen. Ein solcher Zustand ist in Fig. V von der rechten Kieferseite abgebildet. Der betreffende Schädel gehört dem Anatomischen Institute der deutschen Universität Prag (Nr. 4469) und besitzt auf der linken Seite einen kleinen Winkelfortsatz.

Auch am hinteren Rande des Kieferastes ragen nicht selten einzelne Muskelhöckerchen vor, welche mit den Muskelleistchen der medialen oder der lateralen Fläche zusammenhängen oder auch beiden gemeinsam sein können (Fig. IV, V, VI). Dadurch vertieft sich ein wenig die Konkavität dieses Randes. Ein am hinteren Rande des Astes austretender Winkelfortsatz kommt aber am menschlichen Unterkiefer nicht vor.

Zahl, Größe und Sitz solcher vorragender Muskelhöckerchen sind an beiden Kieferhälften fast niemals gleich und namentlich ist es ein keineswegs seltener Befund, daß, wie an dem eben erwähnten Prager Schädel, auf der einen Seite nur eine Vorragung einzelner Höckerchen, auf der anderen ein kleiner Winkelfortsatz besteht. Es ist also eine außerordentliche Mannigfaltigkeit dieser Vorkommnisse an dem menschlichen Kieferwinkel zu konstatieren.

In den allermeisten dieser Fälle ist auf einer oder auf beiden Seiten ein frühzeitiges Ausfallen eines oder mehrerer Mahlzähne des Unterkiefers zu bemerken und es besteht eine entschiedene Atrophie desselben, entweder im ganzen oder nur im Bereiche der Mahlzähne und des Astes; dieselbe äußert sich darin, daß der Zahnfächerfortsatz mehr oder weniger geschwunden ist, die Juga alveolaria der erhaltenen Zähne stark heraustreten, die Zahnwurzeln infolge von Defekten der Zahnfächerwände teilweise freigelegt sind, die Höhe des Kieferkörpers in der Gegend der Mahlzähne unter dem gewöhnlichen Maße und der Ast auffallend verdünnt, stellenweise durchscheinend und verschmälert ist; dabei ist das Foramen mandibulare sehr weit, mitunter auch tiefer herabgerückt, die Lingula kurz oder völlig geschwunden, die Crista buccinatoria abgestumpft.

Nach meinem Dafürhalten kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in solchen Fällen der Vorsprung am Kieferwinkel die unmittelbare Folge eines Schwundes des Knochengewebes ist, welcher das Gebiet des Ansatzes der Mm. masseter und pterygoideus internus weniger oder in anderer Weise betroffen hat, als den unmittelbar vor diesem gelegenen Abschnitt des Unterkiefers.

Unter ganz ähnlichen Verhältnissen habe ich nicht allzu selten einen Fortsatz am Kieferwinkel, und zwar auf beiden Seiten oder nur auf einer Seite beobachtet, welcher der Form und Größe nach dem Sandifortschen Fortsatz einigermaßen zur Seite gestellt werden kann. Die prägnantesten von diesen Fällen will ich kurz besprechen und dazu vorausbemerken, daß es sich dabei um Schädel der verschiedensten Provenienz und verschiedener Gestalt und Altersstufe handelt.

1. Zunächst führe ich den Schädel eines 22 Jahre alten Mädchens aus Böhmen an (Wiener Anatomisches Museum Nr. 1067). Der Hirnschädel ist brachycephal (Index 83·4) und orthocephal (Längenhöhenindex 73·1), kryptozyg; der Gesichtsschädel leptoprosop (Jochbreitengesichtsindex 95·0) und orthognath. Im übrigen ist der Schädel gut gebildet, alle Nähte sind offen. Im Oberkiefer sind alle Zähne wohlerhalten, die Juga alveolaria der Mahlzähne treten stark hervor, einzelne Wurzeln der Mahlzähne sind teilweise freigelegt. Am Unterkiefer (Fig. VII) ist links der erste und zweite Mahlzahn frühzeitig ausgefallen, an Stelle derselben ist der Zahnfächerfortsatz gänzlich geschwunden, der dritte Mahlzahn ist schief nach vorne eingestellt. Rechts ist der Weisheitszahn erst im Durchbruch begriffen, der erste Mahlzahn zeigt einen Defekt an der Krone, die buccale Wand der Alveole desselben ist atrophiert. Die übrigen Zähne des Unterkiefers sind normal und gut erhalten. Höhe des Unterkiefers vorne in der Mittellinie: 35 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes links: 18·5, rechts 23·4 *mm*. Das Kinn ist flach gerundet, in der Gegend der Tubercula mentalia ragt die Basis mandibulae beträchtlich nach vorne vor; das Foramen mentale ist links auffallend weit, rechts etwas enger als gewöhnlich. Der Kieferast bildet mit dem Körper einen sehr stumpfen Winkel; seine Breite beträgt

links 28·5, rechts 29 *mm*, seine Höhe von der Spitze des Fortsatzes bis zur Gelenkfläche des Köpfchens rechts 68, links 63 *mm*, von demselben Punkte bis zur Spitze des Kronenfortsatzes rechts 69, links 65 *mm*. Der Kieferast ist namentlich gegen den Winkel hin sehr dünn, stark durchscheinend, der Kronenfortsatz schmal und dünn, das Foramen mandibulare auffallend weit, die Lingula sehr kurz. Die Muskelrauhigkeiten, sowohl Leistchen als Höckerchen, sind an der lateralen Fläche des Astes gerade nur angedeutet, während sie an der medialen Fläche entlang dem hinteren Rande ziemlich stark hervortreten. Auf beiden Seiten besteht am Kieferwinkel ein gerade nach unten vortretender dreieckiger, mit einer stumpfen Spitze endigender Fortsatz, welcher den unteren Kieferrand um 10 *mm* überragt; beiderseits ist derselbe sehr dünn, auf der medialen Seite glatt und eben, auf der lateralen an seiner Basis mit einer flachen Vertiefung versehen. Der untere Kieferrand verlauft an der rechten Seite ganz geradlinig gegen den Fortsatz hin, so daß dieser sich ziemlich scharf absetzt. Auf der linken Seite ist der untere Kieferrand in der Gegend der Mahlzähne beträchtlich eingesunken und geht in flachem Bogen in den vorderen Rand des Fortsatzes über. Der hintere Rand des Astes ist auf beiden Seiten geradlinig und setzt sich gleichmäßig fortlaufend in den leicht konvexen hinteren Rand des Fortsatzes fort.

2. Schädel eines etwa 45 Jahre alten Negers aus Darfur (Wiener Anatomisches Museum Nr. 1285). Der Hirnschädel ist dolichocephal (Index 71·6) und hypsicephal (Längenhöhenindex 76·5), phanerozyg; der Gesichtsschädel chamaeprosop (Jochbreitengesichtsindex 86·1), stark prognath. Im übrigen ist der Schädel gut gebildet und erhalten, nur am rechten Kieferast ist der Gelenkfortsatz und ein Stück des hinteren Randes abgebrochen. Im Oberkiefer ist der rechte dritte Mahlzahn frühzeitig verloren gegangen, im Unterkiefer fehlen die Weisheitszähne, ihre Zahnfächer sind geschwunden; in beiden Kiefern sind die buccalen Wände der Zahnfächer zum Teile defekt. Der Unterkiefer ist im ganzen sehr nieder, das Kinn zurücktretend. Die Höhe des Unterkiefers beträgt vorne in der Mittellinie 33 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes

rechts 22, links 24 *mm*. Der Kieferast (Fig. VIII) ist zu dem Körper in einem Winkel von ungefähr 110° eingestellt, kurz, breit und dick, der Kronenfortsatz kurz, dreieckig zugespitzt, nach vorne geneigt, das Foramen mandibulare ziemlich weit. Am Kieferwinkel befindet sich beiderseits ein nach unten vorspringender, etwas lateral geneigter Fortsatz. Die kleinste Breite des linken Kieferastes beträgt 36, seine Höhe von dem untersten Punkte des Fortsatzes zum Kieferköpfchen gemessen 64, zur Spitze des Kronenfortsatzes 61 *mm*. Rechts ist das letztere Maß genau gleich groß. Die Muskelrauhigkeiten des Astes sind an der lateralen Fläche desselben sehr wenig ausgebildet, während die Tuberositas pterygoidea in Form von vier ganz flachen, glatten, senkrecht gestellten Leistchen und durch eine nicht unbeträchtliche Wulstung am hinteren Kieferrand ausgeprägt ist. Der Fortsatz am linken Kieferwinkel ragt 7 *mm* über den unteren Rand des Astes nach unten vor; er konturiert sich mit einem ziemlich gleichmäßig fortlaufenden Kreisbogen, welcher am hinteren Kieferrand in eine nahezu die Hälfte desselben einnehmende Vorwölbung übergeht. Vor dem Fortsatz zeigt der untere Rand des Kieferastes eine leichte Einbiegung und senkt sich in schiefer Richtung auf den Fortsatz herab; dieser selbst ist ein wenig lateral abgebogen, ziemlich dick und gewulstet und an seinem unteren Rande mit zwei lateral vorspringenden, zusammenfließenden, flachen Höckerchen besetzt; ein drittes kleines, zugespitztes, mit der Tuberositas pterygoidea zusammenhängendes Höckerchen tritt ganz vorne am Rand des Fortsatzes nach unten vor. Am rechten Kieferwinkel ragt der dicke, stumpfrandige, mit konfluierenden Muskelhöckerchen besetzte Fortsatz 9 *mm* über den unteren Rand des Astes hinaus; sein unterer Rand ist geradlinig und geht vorne in flachem, konkavem Bogen in den leicht eingesenkten unteren Rand des Kieferastes über. Das hinterste Ende des Fortsatzes ist abgebrochen. Dieser Schädel unterscheidet sich, wie ich besonders hervorheben möchte, von den anderen dieser Gruppe dadurch, daß sich die Atrophie im wesentlichen auf den Körper und den Zahnfächerfortsatz beschränkt, während der Ast keine Zeichen derselben aufweist.

3. Schädel eines 23 Jahre alten Rumänen (Naturhistorisches Hofmuseum Nr. 539). Der Hirnschädel ist hyperbrachycephal, hypsicephal, kryptozyg; der Gesichtsschädel chamaeprosop und orthognath. Ober- und Unterkiefer zeigen die Merkmale des Knochenschwundes; im Oberkiefer fehlen links alle Mahlzähne, an ihren Alveolen und darüber hinauf krankhafter Schwund des Knochens infolge von Periostitis; links sind alle Mahlzähne vorhanden, jedoch ist der Weisheitszahn quer horizontal gelagert, mit buccal gekehrter Krone. Im Unterkiefer fehlt rechts der erste Mahlzahn, seine Alveole ist geschwunden, links sind alle drei Mahlzähne vorhanden; die buccalen Wände der Zahnfächer sind sämtlich mehr oder weniger defekt. Ganz besonders aber ist die Atrophie des Knochens beiderseits an dem Kieferaste ausgeprägt; er ist schmal, dünn, stellenweise durchscheinend, das Foramen mandibulare sehr weit. Die Breite des Astes beträgt rechts 27, links 26·5 *mm*; die Höhe desselben am Köpfchen rechts 68, links 65 *mm*, am Kronenfortsatze rechts 67, links 64 *mm*. In der Gegend des zweiten Mahlzahnes belauft sich die Höhe des Unterkiefers rechts auf 23·5, links auf 24·5, vorne in der Medianebene auf 32 *mm*. Die Muskelrauhigkeiten des Astes sind an beiden Seiten ganz wenig ausgebildet. Am Kieferwinkel befindet sich beiderseits ein gerade nach unten gerichteter, nach hinten nicht vorragender, dünner, mit flach konvexem Rande begrenzter Fortsatz. Auf der rechten Seite überragt derselbe den unteren Kieferrand um 6, auf der linken um 8 *mm*. Vor dem Fortsatze ist der untere Kieferrand flach eingesenkt.

4. Schädel eines 72 Jahre alten Slovenen aus Triest (Naturhistorisches Hofmuseum Nr. 1887). Diesen wähle ich aus vier ganz ähnlich beschaffenen als Beispiel dafür aus, daß das Ausfallen aller oder der meisten Zähne des Oberkiefers wahrscheinlich ein Moment bildet, welches die Atrophie des Unterkiefers im Bereiche des Astes zu befördern und so das Auftreten eines kleineren oder größeren Fortsatzes am Kieferwinkel zu begünstigen vermag. An dem bezeichneten Schädel fehlen im Oberkiefer alle Zähne, der Zahnfächerfortsatz ist vollständig geschwunden. Im Unterkiefer fehlen links

alle Mahlzähne, rechts der erste Mahlzahn, ferner die beiden medialen Schneidezähne; vom rechten unteren Weisheitszahn ist nur ein Rudiment vorhanden; die erhaltenen Zähne sind sämtlich schief eingestellt, die buccalen Wände ihrer Alveolen teilweise geschwunden. Der Kieferast ist zum Körper annähernd in rechtem Winkel eingestellt, auf beiden Seiten gleich hoch, sehr schmal und dünn, das Foramen mandibulare sehr weit. Die Muskelrauhigkeiten fehlen an der lateralen Fläche nahezu vollständig, an der medialen Fläche sind sie ebenfalls nur wenig ausgeprägt. An beiden Kieferwinkeln befindet sich ein 5 *mm* gerade nach unten vorragender dünner Fortsatz, welcher den hinteren Kieferrand nicht ausbuchtet und dessen Rand an der lateralen Seite mit zwei ganz flachen konfluierenden Muskelhöckerchen besetzt ist. Der freie Rand des Fortsatzes verlauft in flachem konvexen Bogen und geht vorne in eine seichte Einbiegung des unteren Kieferrandes über, während er sich hinten steil ansteigend in den nahezu geradlinigen hinteren Kieferrand fortsetzt.

Die beiden folgenden Schädel sind mir deshalb von besonderem Wert, weil ich sie mit den Weichteilen untersuchen konnte, worüber weiter unten (S. 98 und 99) berichtet werden soll.

5. Schädel eines 39 Jahre alten Maurergehilfen aus Wien; ich verdanke denselben meinem Kollegen E. Zuckerkandl, der mir ihn aus seinem Präpariersale überlassen hat. Der Mann ist an chronischer Tuberkulose der Lungen gestorben; von geistigen oder moralischen Defekten ist in seiner Krankheitsgeschichte nichts bemerkt. Die Leiche ist von großer Statur, bei mäßig kräftiger Muskulatur bedeutend abgemagert. Der Hirnschädel ist hyperbrachycephal (Index 87·2) und orthocephal (Längenhöhenindex 72·8), kryptozyg; der Gesichtsschädel leptoprosop (Jochbreitengesichtsindex 100·7), orthognath. Der Hirnschädel ist wohlgebildet, jedoch die Schädeldecke sehr dünn, die Pfeilnaht im Beginn der senilen Obliteration. Der Oberkiefer (vergl. Fig. XIII) ist namentlich im Bereiche des Zahnfächerfortsatzes außergewöhnlich schmal (Breite an den Alveolarrändern des zweiten Mahlzahnes 55·5 *mm*), der harte Gaumen kurz (Gaumenlänge 43·5 *mm*)

und schmal (Gaumenmittelbreite 33 *mm*), auffallend tief eingesenkt und im Bereiche der Gaumenfortsätze des Oberkiefers mit einem Torus palatinus versehen. Im Oberkiefer fehlen die beiden Weisheitszähne und der linke erste Mahlzahn, von den beiden linken Schneidezähnen sind nur mehr die Wurzeln erhalten; alle anderen Zähne sind gut erhalten; die Juga alveolaria treten stark heraus und an ihnen sind die buccalen Wände der Zahnfächer teilweise geschwunden. Im Unterkiefer fehlen links alle Mahlzähne, rechts sind Reste der Wurzeln des zweiten und dritten Mahlzahnes vorhanden, der erste Mahlzahn fehlt vollständig, die übrigen Zähne sind gut erhalten. Im Bereiche der Mahlzähne ist der Zahnfächerfortsatz beiderseits geschwunden; so wie im Oberkiefer sind die buccalen, beziehungsweise labialen Wände der Zahnwurzelfächer auf der Höhe der Juga alveolaria zum großen Teil geschwunden. Höhe des Unterkiefers vorne in der Mittelebene 39 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 25, links 23 *mm*. Der Kieferast ist zu dem Körper beiderseits in einem Winkel von ungefähr 130° eingestellt, in hohem Maße atrophisch, sehr schmal (kleinste Breite beiderseits 25 *mm*), vorne und hinten von einem stark konkaven Rand begrenzt; die Crista buccinatoria ist flach und stumpf, das Foramen mandibulare weit, die Lingula auf ein stumpfes Höckerchen reduziert. Die Muskelrauhigkeiten sind an der lateralen, wie auch an der medialen Fläche nur wenig ausgeprägt. Die Höhe des Astes beträgt, von dem am meisten nach unten vorragenden Punkte zur Oberfläche des Köpfchens gemessen, rechts 65·5, links 68 *mm*, zur Spitze des Kronenfortsatzes beiderseits 71 *mm*. Am Kieferwinkel befindet sich beiderseits ein Fortsatz, welcher rechts um 7, links um 5·5 *mm* den unteren Kieferrand überragt. Auf der rechten Seite (Fig. IX) ist der Fortsatz leicht lateral abgebogen und begrenzt sich am hinteren Kieferrand mit einer kleinen Ecke. Sein Umriß ist stumpf dreieckig, sein freier Rand etwas verdickt und an der Spitze mit einem flachen, lateral vortretenden Muskelhöckerchen besetzt; ein kleines zugespitztes Höckerchen befindet sich vor diesem und ein drittes am hinteren Rande des Fortsatzes. Der freie Rand des letzteren geht mit einer flachen konkaven Schweifung in den annähernd

geradlinigen unteren Kieferrand über. Auf der linken Seite ist der Fortsatz nur ganz wenig nach der lateralen Seite abgebogen, an seinem freien Rande sind vier Muskelhöckerchen erkennbar, von welchen das größte am tiefsten Punkte des Fortsatzes, ein kleineres vor demselben und zwei ganz kleine am hinteren Rande aufsitzen.

6. Schädel einer 51 Jahre alten Schneidergehilfensgattin aus Wien. Die Frau ist an tuberkulöser Lungeninfiltration gestorben; der Krankheitsgeschichte zufolge bestand keine erbliche Belastung, kein moralischer oder psychischer Defekt. Die Leiche (meinem Präpariersaal zugekommen) ist von kleiner Statur, abgemagert; die Muskulatur ist schwächlich, der Knochenbau zart. Der Hirnschädel ist brachycephal (Index 81·4) und hypsicephal (Längenhöhenindex 77·8), kryptozyg; der Gesichtsschädel leptoprosop (Jochbreitengesichtsindex 98·3) und prognath. Der Hirnschädel ist wohlgebildet, das Schädeldach sehr dünnwandig, Pfeilnaht und Kranznaht in seniler Obliteration begriffen. Der Oberkiefer ist im Bereiche seines Zahnfächerfortsatzes von beiden Seiten her stark eingesunken (rechts mehr als links). Es fehlen ihm rechts beide Backenzähne und der laterale Schneidezahn, von den drei Mahlzähnen sind noch Reste der Wurzeln vorhanden; links fehlen beide Backenzähne und der mediale Schneidezahn, von den drei Mahlzähnen sind die Kronen zerstört. In dem Bereiche der fehlenden Zähne ist der Zahnfächerfortsatz geschwunden, in der Gegend der Mahlzähne befindet er sich im Zustande der Atrophie, welche rechts weiter vorgeschritten ist als links. An den stark vortretenden Juga alveolaria des rechten Eck- und medialen Schneidezahnes ist die labiale Wand des Zahnfaches in der Gegend der Wurzelspitze mit einem kleinen Defekt versehen. Im Unterkiefer fehlen rechts alle Mahl- und Backenzähne, von dem Eckzahn ist nur die Wurzel erhalten; der Zahnfächerfortsatz ist bis nach vorne zum Eckzahn geschwunden. Links fehlt der erste Mahlzahn und der laterale Schneidezahn, von den Backenzähnen und dem zweiten und dritten Mahlzahn sind die Kronen gänzlich zerstört. Entlang der linken Zahnwurzelreihe besteht eine eitrige Beinhautentzündung mit Usur der buccalen Kieferwand, an den Wurzeln

des rechten Eck- und lateralen Schneidezahnes eine Abszeßhöhle und Zerstörung der labialen Kieferwand. An den vier erhaltenen Vorderzähnen ist die linguale Wand der Zahnfächer teilweise geschwunden. Höhe des Unterkiefers vorne in der Mittelebene 30 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 18·5, links 23 *mm*. Der Kieferast bildet mit dem Körper einen stumpfen Winkel (rechts ungefähr 130°, links 140° bei Annäherung an die Schlittenkufenform), sein vorderer und hinterer Rand ist stark konkav; er ist sehr schmal (kleinste Breite rechts 22·5, links 25 *mm*), aber verhältnismäßig dick, insbesondere ist der Kronenfortsatz auffallend verschmälert, die Crista buccinatoria abgestumpft, das Foramen mandibulare weit, die Lingula sehr kurz, das Gelenkköpfchen auffallend schmal. Die Muskelrauhigkeiten sind sowohl an der lateralen wie an der medialen Fläche sehr wenig ausgeprägt. Höhe des Kieferastes am Gelenkköpfchen rechts 59, links 63 *mm*, am Kronenfortsatz beiderseits 55 *mm*. Am rechten Kieferwinkel befindet sich ein gerade nach unten vortretender, stumpfdreieckiger Fortsatz, welcher den unteren Kieferrand um 5 *mm* überragt, den hinteren Rand aber nicht verbuchtet. Die Spitze desselben wird durch das vordere Muskelhöckerchen gebildet, ein hinteres Höckerchen ist nur andeutungsweise vorhanden; vorne geht der freie Rand des Fortsatzes in flachem Bogen in den leicht eingesenkten unteren Kieferrand über. Am linken Kieferwinkel besteht nur ein kleiner, durch das vordere Muskelhöckerchen gebildeter Vorsprung, welcher nicht mehr als 2·5 *mm* über den ganz leicht geschweiften unteren Rand des Kiefers hervortritt.

Es ist besonders zu bemerken, daß an diesem Schädel die rechte Hälfte des Unterkiefers infolge des seit längerer Zeit bestehenden Mangels der Mahl- und Backenzähne im Bereiche derselben, sowie auch an dem Aste hochgradig atrophisch geworden und dieser Prozeß bereits zu einem gewissen Abschluß gelangt ist, während auf der linken Seite die Atrophie nicht ein so hohes Maß erreicht hat, aber offenbar noch im Fortschreiten begriffen war; die stärkere Ausbildung des Fortsatzes am rechten Kieferwinkel entspricht der weiter gediehenen Atrophie dieser Kieferhälfte.

In der nachstehenden Tabelle sind die für unsere Zwecke wichtigsten Maße der Unterkiefer der eben besprochenen Schädelgruppe, mit Hinweglassung des weniger in Betracht kommenden Schädels Nr. 4 zusammengestellt und dazu vergleichsweise die entsprechenden durchschnittlichen Maße von ausgewachsenen, mit vollständigem Gebiß versehenen Schädeln angeführt.

Bezeichnung des Schädels	Höhe des Körpers				Höhe des Astes einschl. des Fortsatzes		Höhe des Fortsatzes am Winkel	Breite des Astes
	in der Mittelebene	Körperseite		in der Gegend des zweiten Mahlzahnes	am Köpfchen	am Kronenfortsatz		
Nr. 1 Mädchen aus Böhmen	35	rechts		23·4	68	69	10	29
		links		18·5	63	65	10	28·5
Nr. 2 Neger aus Darfur	33	rechts		22	?	61	9	?
		links		24	64	61	7	36
Nr. 3 Rumäne	32	rechts		23·5	68	67	6	27
		links		24·5	65	64	8	26·5
Nr. 5 Maurergehilfe aus Wien	39	rechts		25	65·5	71	7	25
		links		23	68	71	5·5	25
Nr. 6 Schneidergehilfensgattin aus Wien	30	rechts		18·5	59	55	5	22·5
		links		23	63	55	2·5	25
Annäherndes Durchschnittsmaß an Schädeln mit vollständigem Gebiß	34	—		28	64—72	60—68	—	33

Die Maße und Proportionen des Unterkiefers, und zwar auch des völlig normalen, mit allen Zähnen versehenen, unterliegen wie bekannt nicht unbeträchtlichen individuellen Verschiedenheiten (beim Weibe sind die Maße im allgemeinen etwas kleiner, Weisbach); es können daher auch die Mittelmaße nur mit der nötigen Vorsicht zum Vergleiche herangezogen werden. Was aber an den Schädeln der vorstehenden Gruppe mit Sicherheit festgestellt werden kann, ist vor allem, daß die Kieferhöhe in der Gegend des zweiten Mahlzahnes sowohl absolut als auch im Verhältnis zur Höhe des Kiefers in der Mittelebene durchwegs eine sehr geringe ist. Daß aber bei länger bestehendem Mangel aller oder der Mehrzahl der Mahlzähne die Atrophie sich nicht auf den Zahnfächerfortsatz beschränkt, sondern auch den Basalteil des Kieferkörpers betrifft, zeigt sich insbesondere an dem Schädel Nr. 1, bei welchem der untere Kieferrand auf der linken Seite bis an die Backenzähne heran konkav eingesunken ist (vergl. Fig. VII); in ähnlicher Weise auch bei Nr. 3 sowie bei Nr. 6 vorzüglich auf der rechten Seite, auf welcher sich der größere Winkelfortsatz befindet. Manchmal aber fehlt die Einsenkung des unteren Kieferrandes, er verlauft vielmehr in gerader Linie, jedoch nach hinten mehr oder weniger ansteigend, um sich dann unmittelbar in den vorderen Rand des Fortsatzes abzubiegen; so bei Nr. 1 auf der rechten Seite, bei Nr. 2, 4 und 5 (vergl. Fig. VIII und IX). Da dieses Ansteigen des unteren Kieferrandes mit der verminderten Höhe des Kiefers in der Gegend der Mahlzähne zusammenfällt, selbst dann, wenn, wie bei Nr. 1 auf der rechten Seite der Zahnfächerfortsatz in dem genannten Bereiche noch erhalten ist, so muß es ebenfalls auf einen Knochenschwund an der Basis des Kiefers zurückgeführt werden.

Diese Atrophie des Kieferkörpers pflanzt sich auf den Ast und namentlich auf den vorderen Anteil desselben fort, was sich häufig, zum Beispiel bei Nr. 1 und bei Nr. 6 auf der rechten Seite, dadurch besonders kundgibt, daß die laterale Fläche des Kieferastes vorne, und zwar vor dem Bereiche der sehnigen Ansatzlinien des M. masseter etwas stärker eingesunken ist als der hintere Anteil dieser Fläche. An seiner medialen Fläche bemerkt man in solchen Fällen häufig ebenfalls eine flache

Vertiefung des Knochens vor dem Ansatzgebiete des M. pterygoideus internus. Überdies sind die anderen bereits früher (S. 65) hervorgehobenen Zeichen der Atrophie des Kieferastes in verschiedenem Maße ausgesprochen, namentlich aber bleibt die Breite desselben (abgesehen von Nr. 2, dessen Kieferast im Verhältnis zur Höhe von vorneherein ausnehmend breit ist) weit unter dem durchschnittlichen Maße. Diese Abnahme der Breite scheint vorwiegend von dem vorderen Rand des Astes auszugehen, was aus den Ansatzverhältnissen des M. masseter erschlossen werden kann (siehe unten S. 98), aber auch mitunter durch auffallende Verschmälerung des Kronenfortsatzes zum Ausdruck kommt. Auch am hinteren Rande des Astes dürfte es manchmal zu Resorption von Knochensubstanz kommen, und zwar kann dies namentlich für jene Fälle angenommen werden, in welchen dieser Rand in auffallendem Maße konkav erscheint (wie bei Nr. 5).

Der Versuch, an Projektionszeichnungen dieser Unterkiefer die ursprüngliche Form derselben darzustellen, indem man die durch Atrophie geschwundenen Anteile des Zahnfächerfortsatzes, des unteren Kieferrandes, sowie des vorderen und hinteren Randes des Astes einzeichnet, beziehungsweise ergänzt, führt zur vollständigen Ausgleichung des Winkelfortsatzes und zu Dimensionen des Knochens, welche innerhalb der Grenzen des Normalen liegen. Dasselbe kann man natürlich auch durch Anmodellierung der geschwundenen Partien an den Knochen selbst erzielen. Nur bei den mit vollständiger Syngnathie behafteten Schädeln gelingt dieser Versuch nicht, offenbar weil der Unterkiefer im ganzen Bereiche seines Körpers und Astes sehr weitgehende krankhafte Veränderungen erlitten hat.

Die verhältnismäßig geringe Ausbildung der Muskelrauhigkeiten des Kieferastes ist wohl bei allen Unterkiefern dieser Gruppe auf einen mehr oder weniger atrophischen Zustand der Mm. masseter und pterygoideus internus zurückzuführen, worüber bezüglich der Schädel Nr. 5 und 6 weiter unten (S. 98) näheres beigebracht werden wird.

Die Höhe des Kieferastes, im Bereiche des Gelenkköpfchens mit Einschluß des Winkelfortsatzes gemessen, bleibt im allgemeinen nicht unter dem durchschnittlichen Maße, sie übersteigt

dasselbe aber ebenso wenig. Würde man die Höhe des Fortsatzes am Winkel von der Gesamthöhe des Astes in Abzug bringen, so wäre die letztere an allen Schädeln dieser Gruppe weit unter dem Durchschnittsmaß. Auch darin erblicke ich einen sicheren Beweis dafür, daß der Fortsatz am Winkel nicht durch Anwuchs von Knochensubstanz entstanden sein kann. Da der Fortsatz genau in jenem Gebiete des Kieferastes nach unten hervortritt, in welches die sehnigen Ansätze der Mm. masseter und pterygoideus internus herabreichen und da er insbesondere auch die mit diesen in Beziehung stehenden Knochenhöckerchen enthält, so ist es klar, daß es gerade diese Muskelansatzstellen sind, welche von dem Knochenschwund wenig oder gar nicht berührt worden sind. Dasselbe zeigt sich manchmal deutlich an der lateralen und medialen Fläche des Astes durch auffallende Einsenkung jener Anteile, welche sich vor diesen Muskelansatzstellen befinden.

Die Untersuchung der in Rede stehenden Gruppe von Schädeln führt daher in Bezug auf die Entstehung und Bedeutung des Winkelfortsatzes am menschlichen Unterkiefer zu demselben Ergebnis, zu welchem ich bei den mit Erkrankung des Kiefergelenkes behafteten Schädeln gekommen bin (vergl. S. 63). Bei beiden Gruppen ist das Auftreten des Fortsatzes durch Knochenschwund entlang der Basis des Unterkiefers bedingt, und dieser ist auf individuell einwirkende Ursachen örtlicher Natur zurückzuführen — hier auf die verminderte funktionelle Beanspruchung des Knochens infolge frühzeitigen Ausfallens von Mahlzähnen, dort auf volle Inaktivität oder verminderte Gebrauchsfähigkeit des Unterkiefers. Beide Schädelgruppen stimmen auch darin überein, daß sie höchst augenfällige Beispiele von der großen Wandelbarkeit der Formen des menschlichen Unterkiefers und von dem ungleichen Verhalten der beiden Hälften desselben aufweisen.

Allerdings ist nicht zu übersehen, daß der frühzeitige Verlust von Mahlzähnen keineswegs immer die Entstehung eines Fortsatzes am Kieferwinkel im Gefolge hat; ja die übergroße Mehrzahl solcher Unterkiefer besitzt diesen Fortsatz

nicht oder nur eine Andeutung desselben. Es müssen also noch besondere Umstände vorhanden sein, welche das Auftreten des Fortsatzes, beziehungsweise die Atrophie an der Kieferbasis begünstigen. Man darf vermuten, daß ein solcher Umstand darin gelegen ist, daß die Mahlzähne schon in früher Jugendzeit in Verlust geraten sind; auch besondere individuelle Formeigentümlichkeiten des Unterkiefers könnten dabei eine Rolle spielen; es ist aber nicht auszuschließen, daß auch der allgemeine Ernährungszustand des Individuums dabei in Betracht kommt.

Schwierig gestaltet sich die Beurteilung der von Albrecht, Tenchini und Zoja veröffentlichten Fälle. In einem solchen Maße und auf beiden Seiten gleich stark ausgebildete Fortsätze des Kieferwinkels, wie sie diese Autoren beschrieben und abgebildet haben, sind an normalen mit vollständigem Gebiß ausgestatteten Schädeln jedenfalls äußerst seltene Vorkommnisse. Denn in den großen Schädelsammlungen der Wiener anatomischen Institute und des k. k. naturhistorischen Hofmuseums, welche zusammen etwa 4000 mit dem Unterkiefer versehene Schädel enthalten, habe ich keinen gefunden, welcher jenen in jeder Hinsicht an die Seite gestellt werden könnte. Tenchini[1] gibt ausdrücklich an, daß der von ihm beschriebene Unterkiefer (eines 28 Jahre alten wohlgebauten Mannes aus der Provinz Pergamo mit brachycephalem Schädel) kräftig, mit allen Zähnen versehen ist, sich in gutem Ausbildungszustand befindet und in mazeriertem Zustand das beträchtliche Gewicht von 102 *g* besitzt. Der Fortsatz am Kieferwinkel überragt den unteren Kieferrand um 10 *mm*. Leider fehlen Mitteilungen über den Zustand der Kaumuskeln, welche dieser Autor bei der Obduktion zu untersuchen in der Lage gewesen wäre.

Der von P. Albrecht[1] demonstrierte Unterkiefer besitzt, soweit sich aus der Abbildung entnehmen läßt, einen im Verhältnis zur geringen Länge des Unterkieferkörpers ganz besonders breiten Ast und dabei eine relativ geringe, von vorne nach hinten gleich bleibende Höhe des Körpers. Der Fortsatz

---

[1] L. c.

sitzt nicht am Kieferwinkel, sondern vor demselben auf und ragt etwa 10 *mm* über den unteren Kieferrand vor. Dieser ganz außergewöhnliche Sitz des Fortsatzes und die ebenso außergewöhnlichen Proportionen des ganzen Knochens müssen den Verdacht erregen, daß die Abbildung nicht ganz naturgetreu ist. Aus dem Texte ist über die nähere Beschaffenheit dieses Unterkiefers und über die Herkunft desselben nichts zu entnehmen, außer daß er von einem erwachsenen Menschen stammt.

Zoja[1] bezeichnet seinen Malabarenkiefer als sehr kräftig und mit allen Zähnen versehen: der Schädel, welchem er angehört, ist brachycephal (Index 83·3) und zeigt ausgeprägten mongolischen Typus. Von einem zweiten Unterkiefer (zu dem wohlgeformten Schädel eines ungefähr 65 Jahre alten Lombarden mit gleichem Längenbreitenindex wie der vorige gehörig) sagt dieser Autor, daß er gut entwickelt sei, daß ihm aber einige Zähne fehlen; der Abbildung zufolge sind dies auf der linken Seite die beiden Backenzähne und der erste Mahlzahn. An beiden Unterkiefern ist der Winkelfortsatz auf der rechten und linken Seite annähernd gleich ausgebildet, etwa 10 *mm* über den unteren Kieferrand vorragend.

Meine eigenen Beobachtungen haben mich dazu geführt, unter den normal gebauten, mit vollständigem Gebiß versehenen Schädeln erwachsener Personen in Rücksicht auf das Vorkommen eines Winkelfortsatzes zwei Typen des Unterkiefers auseinanderzuhalten. Den ersten Typus (Fig. X) stellen jene Unterkiefer dar, welche in allen ihren Teilen sehr massiv gebaut sind, im trockenen Zustand samt den Zähnen ein Gewicht von 100—115 *g* besitzen und sich durch beträchtliche Höhe des Körpers und verhältnismäßig breiten Ast auszeichnen. Sie gehören durchwegs jüngeren Personen an, deren Schädel- und Gesichtsknochen überhaupt einen sehr kräftigen Bau aufweisen. Bei ihnen kommen Winkelfortsätze nur ganz ausnahmsweise vor.

Dem zweiten Typus (Fig. XI) gehören jene Unterkiefer an, welche im allgemeinen schlanker gebaut sind und ins-

[1] L. c.

besondere einen verhältnismäßig schmalen und dünnen Ast besitzen; ihr Gewicht übersteigt nur selten 90 *g*. Der Schädel ist im allgemeinen klein, von zartem Knochenbau. Dieser Typus zeigt etwas häufiger eine kleinere oder größere Vorragung, selbst einen wahren Fortsatz am Kieferwinkel, nicht selten auch eine stärkere Abbiegung desselben nach der lateralen Seite.

Die Unterkiefer des 1. Typus besitzen an der lateralen Fläche des Astes gewöhnlich keine deutlichen Muskelleistchen, jedoch sind die Höckerchen in der Gegend des Kieferwinkels gut ausgebildet, entweder ein jedes für sich, wobei sie nur nach der lateralen Seite oder auch über den unteren und den hinteren Kieferrand vortreten, oder sie erzeugen, indem sie untereinander zusammenfließen, eine nicht unerhebliche Verdickung der Umrandung des Kieferwinkels. An der medialen Fläche des Astes sind die Muskelrauhigkeiten meistens etwas stärker ausgeprägt, namentlich in der Nähe des hinteren Randes, welcher dann in diesem Bereiche ebenfalls sehr dick ist. Die Basis des Unterkiefers ist dem ganzen Körper entlang dick und stumpfrandig; sie wird aber beim Übergang des Körpers in den Ast nicht unbeträchtlich dünner, und zwar wesentlich im Zusammenhange damit, daß sich hier die laterale Fläche des Kiefers etwas abflacht. Diese Abflachung geht von da aus, wo der untere Rand des Kiefers mehr oder weniger eingesenkt ist und verliert sich allmählich nach oben gegen das Anfangsstück der Linea obliqua; sie entspricht genau jener Stelle, wo sich die vordersten Bündel des M. masseter in dünner Schichte anheften und von der Arteria maxillaris externa und der Vena facialis anterior überlagert werden. An der abgeflachten Stelle ist die Oberfläche des Knochens stets ganz glatt und glänzend. Das Maß der Abflachung entspricht der Tiefe der Einsenkung des unteren Kieferrandes, sie fehlt, wenn die letztere nicht vorhanden ist. Die schon wiederholt erwähnte Einsenkung des unteren Kieferrandes ist bei diesen Unterkiefern gewöhnlich ganz flach oder sie fehlt vollständig; nur in vereinzelten Fällen wird sie etwas tiefer. Ein Winkelfortsatz kommt bei diesem Typus der Unterkiefer, wie schon bemerkt, äußerst selten vor. Ich habe einen solchen nur in einem einzigen Falle beobachtet, und zwar ist er nur auf der linken Seite ausgebildet. Eine kurze Beschreibung

dieses Schädels, welcher mit dem Malabaren Zojas und dem Bergamasken Tenchinis einigermaßen vergleichbar ist, dürfte nicht überflüssig sein.

Ich benütze diesen Schädel wegen seines vollständigen, durchaus regelmäßigen und besonders kräftigen Gebisses seit einer Reihe von Jahren als Demonstrationsobjekt bei meinen Vorlesungen; er stammt aus meinem Seziersaalsmateriale und gehört einem etwa 25 Jahre alten Manne an, über dessen Herkunft nichts näheres bekannt ist. In allen seinen Teilen regelmäßig und sehr kräftig gebaut, besitzt er gut ausgeprägte Lineae temporales und starke Muskelerhabenheiten am Hinterhaupt; alle Nähte sind offen. Der Hirnschädel ist brachycephal (Index 82·6) und hypsicephal (Längenhöhenindex 75·8), kryptozyg; der Gesichtsschädel leptoprosop (Jochbreiten-Gesichtsindex 99·1) und stark prognath. Der Unterkiefer wiegt samt den Zähnen 110·6 *g*, das Kinn tritt wenig vor, ist breit und flach; der Abstand der Tubercula mentalia beträgt 40 *mm*, die Höhe des Kiefers vorne in der Mittelebene 37 *mm*, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 29, links 30 *mm*. Die verhältnismäßig breiten und kurzen Äste dieses Unterkiefers sind zum Körper in einem Winkel von annähernd 115° eingestellt und besitzen eine kleinste Breite von 37 *mm* bei einer Gesamtlänge des Kiefers von 89 *mm* (von dem hinteren Rande zum Tuberculum mentale gemessen). Der Kronenfortsatz ist breit, vorne mit konvexem Rande vorgebaucht und oben zugespitzt. Die Gelenkköpfchen laden nach beiden Seiten gleichmäßig aus, ihre Achsen schneiden sich in einem Winkel von 147°. Die Höhe des Astes, von dem vorragendsten Punkte seines unteren Randes zur Oberfläche des Köpfchens gemessen, beträgt rechts 71, links 76 *mm*, von demselben Punkte des unteren Randes zur Spitze des Kronenfortsatzes rechts 70, links 73·5 *mm*. Der quere Abstand der lateralen Endpunkte der Gelenkköpfchen beträgt 113, der Abstand der seitlich vorragendsten Punkte der Kieferwinkel 101 *mm*. An der lateralen Fläche des Astes sind die Muskellinien kaum angedeutet, die Höckerchen des Randes treten nur auf der linken Seite im Bereiche des Fortsatzes einigermaßen hervor. An der medialen Fläche finden sich entlang dem hinteren Rande kurze, flache, schräg

gerichtete Leistchen für die sehnigen Ansätze des M. pterygoideus internus. Das Foramen mandibulare ist eng, die Lingula kurz und scharf zugespitzt.

Der gerade nach unten gerichtete Fortsatz am rechten Kieferwinkel (Fig. X) ragt 6 *mm* über den unteren Kieferrand vor, geht nach hinten in flach konvexem Bogen in den nicht vorgebauchten hinteren Kieferrand über und begrenzt sich vorne mit einer leicht konkaven Schweifung. An seiner stumpfen Spitze ist das vordere und ganz nahe an diesem das hintere Muskelhöckerchen des unteren Randes angedeutet. Hinter dem Bug des Winkels folgt ein drittes, etwas stärker ausgeprägtes längliches Höckerchen und ein viertes tritt weiter oben ganz wenig am hinteren Rande vor, die obere Grenze des Ansatzes des M. masseter bezeichnend. Vor dem Fortsatze ist der untere Rand des Astes leicht eingesenkt und verhältnismäßig dünn; ober der Einsenkung ist die laterale Kieferfläche beträchtlich abgeflacht. Am rechten Kieferwinkel ist es nicht zur Ausbildung eines Fortsatzes gekommen; nur das vordere Muskelhöckerchen überragt um 1·5 *mm* den unteren Rand des Astes. Dieses Höckerchen ist jedoch nicht scharf umschrieben, sondern es fließt mit dem hinteren Höckerchen zusammen und erzeugt mit diesem eine lateral vortretende Wulstung des unteren Randes, welche sich bis zum Bug des Kieferwinkels fortsetzt, um sich ober diesem allmählich zu verflachen. Vor dem ersten Muskelhöckerchen ist eine Einsenkung des unteren Randes des Astes nicht zu bemerken.

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, daß in diesem Falle der linke Kieferast den rechten an Höhe (am Köpfchen gemessen) nahezu und mit Berücksichtigung des auf der rechten Seite nach unten vortretenden Muskelhöckerchens genau so viel übertrifft, als die Höhe seines Winkelfortsatzes beträgt. Dieser letztere bedeutet daher eine Verlängerung des linken Astes und dadurch unterscheidet sich dieser Unterkiefer sehr wesentlich von jenen der beiden früher besprochenen Schädelgruppen (vergl. S. 77).

Der zweite Typus des Unterkiefers normaler, vollzähniger Schädel läßt an der lateralen Fläche des Astes die Muskellinien gewöhnlich scharf hervortreten, während die

Muskelhöckerchen am Rande nicht in gleichem Maße stärker ausgeprägt sind. Auch an der medialen Fläche heben sich die Muskelleistchen wegen ihrer meistens scharfkantigen Beschaffenheit stärker ab. Der Winkel, in welchem die Äste zu dem Kieferkörper eingestellt sind, erreicht nicht selten eine beträchtlichere Größe als wie bei dem ersten Typus. Der Kieferwinkel selbst ist flach gerundet und dünn, nicht selten mehr oder weniger nach der lateralen Seite abgebogen. Die Einsenkung des unteren Randes ist in sehr verschiedenem Maße ausgeprägt oder fehlt ganz; ebenso verhält es sich mit der ober ihr befindlichen Abflachung der lateralen Fläche.

Von den Schädeln dieser Art, an welchen ich einen wahren Winkelfortsatz beobachtet habe, will ich jenen näher besprechen, welcher denselben am stärksten, und zwar auf beiden Seiten nahezu gleichmäßig ausgebildet zeigt.

Es ist der Schädel eines 39 Jahre alten Deutschböhmen aus Karlsbad (Wiener Anatomisches Museum Nr. 323); er ist von zartem Knochenbau, im ganzen regelmäßig gestaltet, jedoch fehlt ihm auf beiden Seiten das Tränenbein, welches im wesentlichen durch Verbreiterung des Stirnfortsatzes des Oberkieferbeines ersetzt wird; beide Jochbeine besitzen einen starken Processus marginalis und die linke Schläfenbeinschuppe einen Processus frontalis. Der Hirnschädel ist klein (Länge 165 *mm* bei einer größten Breite von 144 und einer Höhe von 126 *mm*), am Scheitel etwas abgeplattet, hyperbrachycephal (Index 87·3), hypsicephal (Längenhöhenindex 76·4), kryptozyg; der Gesichtsschädel ist leptoprosop (Jochbreitengesichtsindex 97·6), stark prognath. Der Unterkiefer besitzt ein Gewicht von 92·5 *g*, das Kinn tritt nur wenig vor, ist schmal und flach, der Abstand der Tubercula mentalia beträgt 28 *mm*. Höhe des Unterkiefers vorne in der Mittelebene 34, in der Gegend des zweiten Mahlzahnes rechts 27, links 25·5 *mm*. Der Ast ist zum Kieferkörper in einem Winkel von ungefähr 110° eingestellt, seine kleinste Breite beträgt rechts 29, links 30·5 *mm* bei einer Gesamtlänge des Unterkiefers (bis zum Tuberculum mentale gemessen) von 78 *mm*. Die Gelenkköpfchen laden mehr nach der medialen als nach der lateralen Seite aus, der Abstand ihrer lateralen Endpunkte beträgt 115 *mm*, der Winkel, in welchem sich ihre

Achsen schneiden, etwa 145°. Die Höhe des Astes, von dem freien Rande des Winkelfortsatzes zum Köpfchen gemessen, belauft sich rechts auf 70, links auf 68·5 *mm*, zur Spitze des Kronenfortsatzes rechts auf 73, links auf 71 *mm*, die Höhe des Winkelfortsatzes selbst rechts auf 7·5, links auf 8·5 *mm*. Zwischen den unteren Enden der Winkelfortsätze besitzt der Unterkiefer eine Breite von 92 *mm*. Der vordere Rand des linken Astes ist flach S-förmig gebogen, der hintere Rand in seiner oberen Hälfte konkav, in seiner unteren mit einer flachen Vorwölbung versehen, jedoch in dem Bereiche des Winkelfortsatzes nahezu geradlinig auslaufend. Der rechte Ast zeigt eine ähnliche Beschaffenheit seines vorderen und hinteren Randes wie der linke, jedoch sind die Krümmungen viel weniger ausgeprägt.

An der lateralen Fläche des linken Astes befinden sich drei erhabene, rauhe, unter sich annähernd parallel verlaufende Muskellinien (Fig. XI), von welchen die zwei vorderen, stärker ausgebildeten sich bis zum unteren Ende des Winkelfortsatzes herabziehen, um sich daselbst etwas zu verdicken, ohne jedoch mit deutlich ausgeprägten Höckerchen zu endigen. Die hintere Muskellinie verlauft gegen den hinteren Rand des Astes und geht daselbst in ein kleines Muskelhöckerchen über, oberhalb welches die konvexe Vorwölbung des hinteren Randes beginnt. An dem rechten Kieferast ist die laterale Fläche im ganzen Bereiche der Tuberositas masseterica leicht eingesunken, jedoch sind die Muskellinien in ähnlicher Anordnung vorhanden, wenn auch weniger erhaben als auf der linken Seite. An der medialen Fläche des rechten sowie des linken Astes laufen je drei breite, stumpfe Muskelleisten in schräger Richtung auf den Winkelfortsatz herab, während das ober den Leisten befindliche Gebiet der Ansatzfläche des M. pterygoideus internus gleichmäßig rauh erscheint; diese Rauhigkeit der Fläche setzt sich insbesondere bis an den vorgewölbten Teil des hinteren Randes fort, so daß es den Anschein gewinnt, daß diese Vorwölbung wesentlich auf Rechnung des genannten Muskels zu setzen sei.

Der Winkelfortsatz ist auf beiden Seiten gerade nach unten gerichtet, von annähernd gleicher Form, nämlich halbkreisförmig umgrenzt, vorne in konkav geschweifter Linie in den unteren

Kieferrand übergehend. An dem letzteren befindet sich eine außergewöhnlich starke Einsenkung, welche schon unterhalb des Zwischenraumes zwischen dem ersten und zweiten Mahlzahn beginnt, nach hinten immer tiefer wird und ihre größte Tiefe hinter dem letzten Mahlzahn, unmittelbar vor dem Winkelfortsatz erreicht. In dem Bereiche der Einsenkung ist der Kieferrand, namentlich auf der rechten Seite sehr dünn, jedoch die Abflachung der lateralen Fläche ganz unbeträchtlich. Die Vorwölbung des hinteren Randes fällt nicht mehr in den Bereich des Winkelfortsatzes, sondern beginnt erst oberhalb desselben.

In diesem Falle sind die Dimensionen des Kieferastes sowie auch des Winkelfortsatzes auf beiden Seiten nahezu übereinstimmend; es kann daher im Gegensatz zu dem vorher besprochenen Schädel aus der Vergleichung der beiden Kieferhälften kein Anhaltspunkt für die Bedeutung des Winkelfortsatzes gewonnen werden. Versucht man jedoch die Einsenkung der Basis vor dem Winkelfortsatz durch Anmodellierung auszugleichen, so führt dies zu einer monströsen Form des Unterkiefers, namentlich zu einem auffallenden Mißverhältnis zwischen der geringen Breite des Astes und der Höhe des Körpers; die letztere wäre überdies vorne und hinten annähernd gleich groß, was selbst bei sehr nieder gebauten Unterkiefern äußerst selten vorkommt. Da außerdem der Kieferast samt dem Winkelfortsatz in Anbetracht der Kleinheit des Schädels eine sehr beträchtliche Höhe besitzt, so kann die Vermutung nicht abgewiesen werden, daß der Winkelfortsatz an diesem Schädel gleichwie an dem vorher besprochenen eine tatsächliche Verlängerung des Kieferastes bedinge, daß also ein außergewöhnlicher Anwuchs von Knochensubstanz in dem Bereiche des Kieferwinkels stattgefunden habe.

Die Untersuchung des menschlichen osteologischen Materiales hat also zu dem Ergebnis geführt, daß bei erwachsenen Personen in der Gegend des Unterkieferwinkels eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Formen besteht und daß die letzteren in ihren Einzelheiten an den beiden Hälften des Unterkiefers nur selten völlig übereinstimmen, ja daß häufig ganz bedeutende Unterschiede vorkommen. Es hat sich insbe-

sondere gezeigt, daß kleinere nach unten gerichtete Vorragungen am Kieferwinkel häufig durch das Hervortreten stärker ausgebildeter Muskelhöckerchen bedingt sind, daß aber wahre Winkelfortsätze ziemlich selten sind und dann zumeist durch Knochenschwund an der Kieferbasis hervorgerufen werden. In einzelnen Fällen besteht aber auch an einem stark gebauten Unterkiefer, bei welchem von Atrophie keine Rede sein kann, ein Winkelfortsatz, und zwar entweder nur auf einer oder auf beiden Seiten. An diesen Unterkiefern haben sich Anzeichen gefunden, daß der Winkelfortsatz durch außergewöhnlichen Anwuchs von Knochensubstanz entstanden oder zum mindesten vergrößert worden sein dürfte. Es ist selbstverständlich nicht auszuschließen, daß in manchen Fällen beide Ursachen zusammengewirkt haben, um den Winkelfortsatz zu erzeugen oder wenigstens seine individuelle Form und Größe zu bedingen.

Ein wohlausgeprägter Winkelfortsatz tritt am menschlichen Unterkiefer stets nach unten vor, und zwar entweder genau in der Richtung der Flächen des Kieferastes, oder er ist zugleich mehr oder weniger nach der lateralen Seite abgebogen. Ein nach hinten austretender Winkelfortsatz, wie er vielen Tieren eigentümlich ist, kommt beim Menschen nicht vor. Wohl findet sich nicht selten eine leichte Vorwölbung des hinteren Kieferrandes, welche noch in den Bereich der Ansatzstellen der Mm. masseter und pterygoideus internus fällt und mit ihrem Kontur unmittelbar in den hinteren Rand des Winkelfortsatzes übergeht (vgl. Fig. I und VIII). Diese Vorwölbung gehört aber nicht mehr dem Winkelfortsatz an, sondern sie liegt ober diesem und ist in manchen Fällen sogar deutlich von ihm abgesetzt (Fig. 11); gewöhnlich wird sie durch die Tuberositas pterygoidea hervorgerufen. In anderen Fällen, auch wenn kein Winkelfortsatz besteht, ist es ein stärker ausgebildetes Muskelhöckerchen, welches einen Vorsprung am hinteren Kieferrand erzeugt (Fig. IV und V).

Die Zeit, in welcher am menschlichen Unterkiefer ein Winkelfortsatz zur Ausbildung kommen kann, ist sehr verschieden; sie hängt eben von dem Eintreten der dazu führenden Bedingungen ab und man kann wohl sagen, daß von dem Zeitpunkte an, in welchem sich der bleibende Kieferwinkel bildet,

das ist in welchem die bleibenden Mahlzähne hervorkommen, bis zum Eintritt des Greisenalters ein Winkelfortsatz entstehen kann. Es ist jedoch zu betonen, daß in der gesetzmäßigen Bildungs- und Wachstumsgeschichte gewisse Momente enthalten sind, welche ein leichtes Vorragen des Kieferwinkels nach unten bedingen, aber regelmäßig nicht zur Bildung eines eigentlichen Winkelfortsatzes führen. Es ist nicht ohne Interesse in dieser Hinsicht die Formfolge des wachsenden Unterkiefers zu beachten.

Bis etwa gegen die Mitte des sechsten Embryonalmonates verlauft die Basis des Unterkiefers von vorne nach hinten in einer flach konkaven Bogenlinie, als deren Fußpunkte an jeder Kieferhälfte die untere Ecke des vorderen Endes und der nach unten vorspringende Kieferwinkel erscheinen. Wenn dann später die Zahnfächer für beide Milchmahlzähne mehr und mehr ausgeweitet werden, biegt sich diesen entsprechend das Scheitelstück der genannten Bogenlinie allmählich nach unten ab, so daß die Kieferbasis nun jederseits zwei Einsenkungen erhält, eine neben dem Kinn, die andere vor dem Kieferwinkel; zwischen beiden Einsenkungen baucht sich die Basis des Kieferkörpers flach nach unten vor. So verhält es sich regelmäßig beim neugeborenen Kinde. Während aber die vordere Einsenkung im weiteren Wachstum sehr bald ausgeglichen wird, erhält sich die hintere durch längere Zeit, weil die Apposition von Knochensubstanz, durch welche der Kieferwinkel ursprünglich gebildet[1] und später immer wieder erneuert wird, andauernd etwas ausgiebiger ist als die Knochenneubildung an der Kieferbasis. Dieses Vorauseilen der Ossifikation am Kieferwinkel bewirkt es, daß dieser während der ersten Lebensjahre ganz gewöhnlich etwas nach unten vortritt. Daß das raschere Knochenwachstum an dieser Stelle offenbar unter dem Einflusse der Mm. masseter und pterygoideus internus erfolgt, ist unter anderem daraus ersichtlich, daß schon sehr bald, häufig schon beim neugeborenen Kinde, die Muskelhöckerchen am Kieferwinkel erkennbar sind, und zwar insbesondere die dem letztgenannten Muskel entsprechenden. Infolgedessen ist der Knochenrand im Bereiche

[1] Vgl. meine Abhandlung: Über das Wachstum des Unterkiefers. Zeitsch. f. Heilkunde, V. Bd., Prag 1884.

der Ansatzstellen dieser Muskeln beträchtlich verdickt, namentlich im Verhältnis zu dem ganz scharfkantigen oberen Teil des hinteren Randes, an welchem die durch die Anlagerung der Blutgefäße des Unterkiefers und der Nn. lingualis und alveolaris inferior an der Innenfläche des Kieferastes erzeugte Furche ausläuft. Eine Vorwölbung des hinteren Kieferrandes scheint beim Neugebornen, sowie im Kindesalter niemals vorzukommen; ich finde ihn vielmehr stets ganz geradlinig.

Eine Einsenkung des unteren Kieferrandes, welche auf den Verlauf der Arteria maxillaris interna bezogen werden könnte, findet sich vor der Vorragung des Kieferwinkels während des frühen Kindesalters nicht; der untere Kieferrand steigt vielmehr, so wie beim Neugebornen von der Gegend der Milchmahlzähne aus leicht nach hinten an und biegt sich dann ganz allmählich auf die Vorragung des Kieferwinkels herab. Diese flache Konkavität der Kieferbasis gleicht sich jedoch im späteren Kindesalter durch Anlagerung periostaler Knochenschichten gewöhnlich vollkommen aus, so daß der untere Kieferrand in gerader Linie bis zum Winkel verlauft und die Vorragung an demselben verschwindet.

Wenn nun, wie oben gezeigt worden ist, die Bildung eines bleibenden Winkelfortsatzes zumeist erst in einem späteren Lebensabschnitte erfolgt und auf eine durch nachweisbare Ursachen hervorgerufene Knochenresorption an einem Teile der Kieferbasis zurückgeführt werden kann, so wäre vielleicht für jene Ausnahmsfälle, in welchen an einem kräftig gebauten Unterkiefer ein Winkelfortsatz besteht, anzunehmen, daß unter dem Einfluß besonderer Verhältnisse die Anbildung von Knochensubstanz am Kieferwinkel andauernd eine überwiegende geblieben ist, wie sie es beim Embryo und im frühen Kindesalter war.

Worin diese besonderen Verhältnisse bestehen mögen, ist aus dem osteologischen Materiale nicht ersichtlich. Daß starker Knochenbau oder über das gewöhnliche Maß gesteigertes Knochenwachstum an sich keineswegs für die Ausbildung eines Winkelfortsatzes verantwortlich gemacht werden können, ergibt sich schon daraus, daß man einen solchen an sehr kräftig gebauten Schädeln äußerst selten findet. Von zehn Skeletten des

Wiener Anatomischen Museums, deren Körpergröße das mittlere Maß weit überragt, welche alle von Personen jugendlichen oder mittleren Alters stammen und normalen, kräftigen Knochenbau zeigen, besitzt keines eine Andeutung eines Winkelfortsatzes; ebensowenig die beiden akromegalen Riesenskelette. Ja das größere von diesen, unter der Bezeichnung »Grenadier« bekannt,[1] dessen Unterkiefer 143 *g* wiegt, zeigt eine ausgeprägte Schlittenkufenform desselben, das andere, »Der Krainer«, sowie der nicht akromegale Riese »Der Wichsmacher«, eine Annäherung an diese. Ebenso verhält es sich an dem riesenhaften Schädel eines Hercegoviners, welchen ich vor etwa 25 Jahren für das Anatomische Museum in Prag erworben habe. Alle Muskellinien- und -rauhigkeiten treten an demselben in außergewöhnlichem Maße hervor; sein Unterkiefer wiegt nach meinen damaligen Aufzeichnungen 155 *g* und besitzt eine exquisite Schlittenkufenform, ohne Spur eines Winkelfortsatzes.

Es liegt auch kein Anhaltspunkt vor, der Gesamtform des Schädels oder des Gesichtes irgend einen Einfluß auf die Ausbildung eines Winkelfortsatzes beimessen zu können. Namentlich möchte ich hervorheben, daß unter anderem das Cranium progenaeum, wie an 13 im Wiener Anatomischen Museum aufbewahrten Exemplaren desselben zu ersehen ist, keine Prädisposition dafür bildet; im Gegenteil, an allen diesen Schädeln ist der Kieferwinkel in flachem Bogen gekrümmt und der Unterkiefer nähert sich mehr oder weniger der Schlittenkufenform an. Dies stimmt mit den Beobachtungen von L. Meyer[2], welcher diese Schädelform zuerst beschrieben hat, völlig überein.

Bei der Schlittenkufenform des Unterkiefers, welche insbesondere an atrophischen, zahnlosen Greisenschädeln, aber durchaus nicht an allen, vorkommt, auch als Folgeerscheinung der Syngnathie auftreten und selbst nur auf eine Kieferhälfte beschränkt sein kann (z. B. am Schädel Nr. 2794, vgl. S. 61)

---

[1] Man vergl. C. Langer, Wachstum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf den Riesen. Denkschr. d. k. Akad. d. Wiss. XXXI. Bd. (1872) und C. Breus und A. Kolisko, Die pathologischen Beckenformen, I. Bd., 2. T., Leipzig und Wien bei Franz Deutike 1904.

[2] Ludwig Meyer, Über Crania progenaea. Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, I. Bd. (1868—69), S. 96.

überdies auch ein markantes Merkmal der Akromegalie darstellt. findet man nur äußerst selten eine kleine Vorragung in der Gegend des Kieferwinkels und niemals einen Winkelfortsatz. Sie ist einer der interessantesten Belege dafür, daß der menschliche Unterkiefer unter Umständen selbst noch in vorgeschrittenem Lebensalter weitgehende Formveränderungen, ja eine völlige Umprägung seiner Gestalt erfahren kann, welche gewiß nicht durch phylogenetische Momente begründet sind.

III. Die zum Unterkieferwinkel des Menschen in Beziehung stehenden Weichteile.

Von diesen kommen hier in Betracht: die Arteria maxillaris externa, die Mm. masseter und pterygoideus internus, sowie die Fascia colli.

Die Arteria maxillaris externa kommt von hinten her und zugleich lateral verlaufend an den unteren Rand des Unterkiefers heran und erreicht ihn an dem hintersten Teil der wiederholt besprochenen Einsenkung; sie überschreitet aber den unteren Kieferrand nicht in querer, sondern in schief nach vorne geneigter Richtung und legt sich dabei unmittelbar in die Einsenkung des Knochenrandes hinein. In vielen Fällen, besonders bei älteren Personen schlängelt sich die Arterie mehrfach und verlauft dann mit einer nach oben konvexen Schlinge geradezu entlang der Einsenkung des Knochens von hinten nach vorne, um erst dann die laterale Fläche des Unterkiefers zu erreichen. Unmittelbar an der unteren Wand der Arterie liegt eine (oder auch zwei) von den Lymphoglandulae submaxillares. In ihrem weiteren Verlaufe überschreitet die Arterie die schon wiederholt erwähnte abgeflachte Stelle der lateralen Fläche des Unterkiefers, sowie die dieser auflagernden vordersten Bündel des M. masseter.

Aus dieser regelmäßigen Beziehung der Arteria maxillaris externa zum Unterkiefer glaube ich folgern zu dürfen, daß die besprochene Einsenkung seines unteren Randes, die Verdünnung desselben an dieser Stelle und die Abflachung des angrenzenden Teiles der lateralen Fläche, soweit sie in der Breite des Normalen liegen, mit der Anlagerung dieser Arterie in unmittelbarem

Zusammenhang stehen, ja geradezu durch dieselbe hervorgerufen werden. Das Vorkommen arterieller Furchen an vielen Teilen des Skelettes und namentlich des Schädels berechtigt zu diesem Schlusse. Die sehr erheblichen individuellen Schwankungen in dem Kaliber dieses Gefäßes und das verschiedene Maß der Schlängelung desselben können die individuell so verschiedene Ausprägung der Einsenkung erklären und ebenso können die häufigen Verschiedenheiten des Kalibers der rechten und linken Arterie für die ungleiche Form und Tiefe der Einsenkung auf beiden Seiten desselben Unterkiefers Veranlassung geben.

In den beiden Fällen, in welchen ich die Verlaufsverhältnisse dieser Arterie bei bestehendem Winkelfortsatz zu untersuchen Gelegenheit hatte (vgl. S. 70), lag sie gleichfalls ganz innig dem unteren Kieferrande an und bog sich unmittelbar vor dem Winkelfortsatze in schräger Richtung auf die laterale Kieferfläche hinan. Daß sich dies wohl immer so verhalten dürfte, kann man aus dem Grunde annehmen, weil die Stelle, wo sich der untere Kieferrand auf den Winkelfortsatz herabbiegt, ausnahmslos ganz glatt und glänzend erscheint, während sich entlang dem ganzen übrigen Rand des Winkelfortsatzes Rauhigkeiten und Unebenheiten hinziehen.

Wenn also die Arteria maxillaris externa mit der Entstehung des Winkelfortsatzes selbst gewiß nichts zu tun hat, so dürfte sie doch auf die Beschaffenheit des vor dem Fortsatze befindlichen Teiles des unteren Kieferrandes einen Einfluß üben, und namentlich, wie am normalen Unterkiefer, die so häufig zu beobachtende Einsenkung desselben verursachen können.

Der M. masseter. Er besitzt beim erwachsenen Menschen, wie bekannt, annähernd die Form eines Rechteckes, dessen vordere und hintere Seite die längeren sind und schief von vorne nach hinten absteigen, jedoch zu dem schräg nach vorne und unten verlaufenden unteren Kieferrande annähernd senkrecht stehen. Diesen beiden Rändern des Muskels entspricht auch im allgemeinen seine Faserrichtung. Es ist vorauszusetzen und direkte Messungen bestätigen es, daß Länge und Breite des Muskels je nach den Maßverhältnissen des Gesichtsskelettes individuell verschieden sind, daß insbesondere für die

Länge des Muskels Höhe und Richtung des Kieferastes maßgebend sind, während seine Breite (und auch seine Dicke) sowohl von den Proportionen des Gesichtes, als auch von dem Ausbildungsgrad der Muskulatur im allgemeinen und der Kaumuskeln im besonderen abhängig ist. Im atrophischen Zustand ist daher der Muskel im Verhältnis zu seiner Länge beträchtlich schmäler und dünner als unter normalen Umständen. Befindet sich auch der Unterkiefer im Zustande höhergradiger Atrophie, so kann sich aus der Verschmälerung seiner Äste, welche stets eine Begleiterscheinung dieses Zustandes ist, eine Verschmälerung des Ansatzfeldes und deshalb verminderte Breite des Muskels ergeben. Höhergradige Asymmetrie des Gesichtsskelettes wird, insbesondere wenn sie die Höhe des Oberkieferkörpers und demnach auch die Einstellung des Jochbogens betrifft, selbstverständlich auch auf die Form- und Maßverhältnisse des M. masseter nicht ohne Rückwirkung bleiben.

Das Ansatzfeld des Muskels am Unterkieferast erstreckt sich von dem unteren Rand über den Bug des Winkels hinweg bis ober das untere Drittel des hinteren Randes hinauf, so daß mehr als die obere Hälfte dieses letzteren von dem Muskel unbedeckt bleibt. Vorne begrenzt sich das Ansatzfeld des Muskels in einer Linie, welche oben dem vorderen Rand des Astes entlang lauft, von diesem auf die Linea obliqua übergeht, die letztere aber unterhalb des Zwischenraumes zwischen dem ersten und zweiten Mahlzahn verläßt, um vor der oben (S. 48) besprochenen Abflachung der lateralen Kieferfläche an letzterer nach unten zu ziehen. An vielen Unterkiefern ist diese vordere Grenzlinie des Muskels deutlich zu erkennen. Die Tuberositas masseterica zeigt nur jenes Gebiet an, in welchem sich die sehnigen Ansätze des Muskels befinden.

Von großer Bedeutung für die uns beschäftigende Frage ist der Aufbau des M. masseter und die nähere Beziehung seiner einzelnen Abschnitte zur lateralen Fläche und zu den Rändern des Unterkieferastes, Verhältnisse, welche bis jetzt noch nicht eingehend untersucht worden sind. Es kommt dabei namentlich die sogenannte oberflächliche Portion des Muskels in Betracht, von welcher zunächst die Rede sein soll. Diese besteht nur in ihrem oberen Drittel aus einer mehr oder weniger

des Ansatzes verschmilzt mit der Sehne des zweiten Lappens, während der hintere, oberflächlichere Anteil den Ansatz des vierten Lappens mehr oder weniger, manchmal sogar vollständig überlagert. Ein am hinteren Rande des Astes aufsitzendes Höckerchen bezeichnet mitunter die Haftstelle eines stärkeren Sehnenbündels.

Der vierte, hinterste Lappen bildet einen etwa 15 *mm* breiten, platten Fleischkörper, welcher aus dem dünnen hinteren Abschnitt der gemeinsamen Ursprungssehne hervorgeht und in schiefer Richtung zu dem hinteren Rand des Astes absteigt, um sich an diesem in einer Breite von etwa 18 *mm* bis gegen den Winkel herab sehnig anzusetzen; mit seinem vorderen Rand haftet dieser Lappen sehnig an der dritten Muskellinie des Astes. Sein Ansatzteil wird, wie erwähnt, mehr oder weniger von dem dritten Lappen bedeckt und verschmilzt mit diesem, indem eine größere Menge von Fleischbündeln des dritten in die Sehne des vierten Lappens übergeht.

Die individuellen Verschiedenheiten in dem Aufbau des Muskels beziehen sich hauptsächlich darauf, daß die Abgrenzung der einzelnen Lappen stellenweise undeutlich wird, indem sie mit den benachbarten mehrfach Fleischbündel austauschen, ferner daß einer der Lappen, am häufigsten der dritte oder vierte, durch eine Bindegewebsscheidewand mehr oder weniger geteilt erscheint und endlich darauf, daß die Ansatzsehnen in größerer oder geringerer Ausdehnung an der Oberfläche des Muskels zum Vorschein kommen. Am meisten treten diese Sehnen bei schlecht genährten und schwächlichen Personen zutage, offenbar infolge des Schwundes zahlreicher Muskelfasern, während bei Personen mit kräftiger Muskulatur die Ansatzsehnen manchmal vollständig von Fleischlagen bedeckt sind. Auch die Ausläufer der gemeinsamen Ursprungssehne reichen verschieden weit in den Fleischkörper herab und können bald auf längere, bald auf kürzere Strecken an der Oberfläche liegen.

Die tiefe Portion des M. masseter übt keinen sehr wesentlichen Einfluß auf die Modellierung der Knochenoberfläche, einerseits ihrer geringen Mächtigkeit wegen, andererseits weil sie sich nur in den zwei oberen Dritteilen der lateralen Fläche des Kieferastes ansetzt. Sie besteht aus mehrfach geschichteten,

von da zunächst eine Strecke weit entlang dem hinteren Abschnitte der Linea obliqua und dann über die laterale Fläche des Kiefers nach unten fortsetzt. In dieser Linie senken sich die ganz dünnen Muskelbündel manchmal jedes für sich fleischig in das Periost ein, während sie sich in anderen Fällen mittels einer zusammenhängenden oder mehrfach unterbrochenen, äußerst zarten Sehnenplatte an den Knochen heften. Von den oberflächlichen Bündeln erreichen die vordersten gewöhnlich nicht den unteren Rand des Unterkiefers, sondern sie pflanzen sich in sehr dünner Schichte an der lateralen Fläche desselben, in dem oberhalb der Einsenkung des unteren Kieferrandes befindlichen abgeflachten Gebiete in einer bogenförmig nach hinten absteigenden Linie fleischig in das Periost ein. Diese Bündel sind es, welche von der Arteria maxillaris externa und der Vena facialis anterior überlagert werden. Die weiter hinten gelegenen oberflächlichen Bündel dieses Lappens ziehen bis an den unteren Kieferrand herab und setzen sich daselbst, zu einer kurzen Endsehne zusammengefaßt und gewöhnlich mit der Endsehne des zweiten Lappens mehr oder weniger verbunden, an. Das vorderste von den Knochenhöckerchen am unteren Kieferrande und die vordere Muskellinie am Aste bezeichnen diesen Ansatz.

Der zweite Lappen ist platt, bildet eine breite, nach hinten offene Rinne, in welche der dritte Lappen eingesenkt ist, und geht nach unten in eine ebenfalls gehöhlte Sehnenplatte über. Diese setzt sich mit ihrem tiefen Anteil an der zweiten von den über die laterale Fläche des Kieferastes verlaufenden Muskellinien an, während der oberflächliche Anteil, eine Strecke weit von dem vorderen Lappen bedeckt, sich in der Nähe des unteren Kieferrandes und an diesem selbst bis gegen den Kieferwinkel hin anheftet. Das hintere von den am unteren Kieferrand sitzenden Höckerchen ist der Zielpunkt eines besonders kompakten Sehnenbündels.

Der dritte Lappen ist schmächtiger, bis nach unten hin fleischig, wird zum großen Teil von dem zweiten bedeckt und breitet sich erst in der Nähe des Kieferwinkels mehr an der Oberfläche aus, um sich an diesem und am hinteren Rand des Astes teils sehnig, teils fleischig anzuheften. Der vordere Teil

des Ansatzes verschmilzt mit der Sehne des zweiten Lappens, während der hintere, oberflächlichere Anteil den Ansatz des vierten Lappens mehr oder weniger, manchmal sogar vollständig überlagert. Ein am hinteren Rande des Astes aufsitzendes Höckerchen bezeichnet mitunter die Haftstelle eines stärkeren Sehnenbündels.

Der vierte, hinterste Lappen bildet einen etwa 15 *mm* breiten, platten Fleischkörper, welcher aus dem dünnen hinteren Abschnitt der gemeinsamen Ursprungssehne hervorgeht und in schiefer Richtung zu dem hinteren Rand des Astes absteigt, um sich an diesem in einer Breite von etwa 18 *mm* bis gegen den Winkel herab sehnig anzusetzen; mit seinem vorderen Rand haftet dieser Lappen sehnig an der dritten Muskellinie des Astes. Sein Ansatzteil wird, wie erwähnt, mehr oder weniger von dem dritten Lappen bedeckt und verschmilzt mit diesem, indem eine größere Menge von Fleischbündeln des dritten in die Sehne des vierten Lappens übergeht.

Die individuellen Verschiedenheiten in dem Aufbau des Muskels beziehen sich hauptsächlich darauf, daß die Abgrenzung der einzelnen Lappen stellenweise undeutlich wird, indem sie mit den benachbarten mehrfach Fleischbündel austauschen, ferner daß einer der Lappen, am häufigsten der dritte oder vierte, durch eine Bindegewebsscheidewand mehr oder weniger geteilt erscheint und endlich darauf, daß die Ansatzsehnen in größerer oder geringerer Ausdehnung an der Oberfläche des Muskels zum Vorschein kommen. Am meisten treten diese Sehnen bei schlecht genährten und schwächlichen Personen zutage, offenbar infolge des Schwundes zahlreicher Muskelfasern, während bei Personen mit kräftiger Muskulatur die Ansatzsehnen manchmal vollständig von Fleischlagen bedeckt sind. Auch die Ausläufer der gemeinsamen Ursprungssehne reichen verschieden weit in den Fleischkörper herab und können bald auf längere, bald auf kürzere Strecken an der Oberfläche liegen.

Die tiefe Portion des M. masseter übt keinen sehr wesentlichen Einfluß auf die Modellierung der Knochenoberfläche, einerseits ihrer geringen Mächtigkeit wegen, andererseits weil sie sich nur in den zwei oberen Dritteilen der lateralen Fläche des Kieferastes ansetzt. Sie besteht aus mehrfach geschichteten,

vorne mit Bündeln der oberflächlichen Portion zusammenhängenden Fleischlagen, welche in ebensoviele dünne Sehnenplatten übergehen, um sich mittels dieser in verschiedener Höhe an den Knochen zu heften. Die längsten und zugleich die stärksten von diesen Fleischlagen entspringen am unteren Rand des Jochbogens und reichen mit ihren zugespitzten, aus derben Bündeln zusammengesetzten Sehnenplatten bis gegen das untere Drittel des Astes herab; ihre Insertionen sind häufig durch eine flache, längliche Erhabenheit des Knochens gekennzeichnet. Die tiefsten, zumeist kürzeren Fleischlagen, welche von der medialen Fläche des Jochbogens kommen und manchmal von der ober ihnen entspringenden dünnen, der Sehne des Schläfenmuskels direkt sich anschließenden Muskelplatte nur schwer zu trennen sind, heften sich neben dieser nahe an der Incisura mandibulae und an der lateralen Fläche des Kronenfortsatzes an. Sie sind von den am unteren Rande des Jochbogens entspringenden Fleischlagen deshalb schärfer abgesetzt, weil zwischen beiden der Stamm des Nervus massetericus nach vorne zieht. Die Faserrichtung ist in der tiefen Portion im allgemeinen eine nach unten konvergierende, wobei die am meisten hinten entspringenden Anteile, welche von der oberflächlichen Portion nicht bedeckt werden, nach vorne absteigen.

Der M. pterygoideus internus läßt ebenfalls eine Gruppierung seiner Fleischbündel nach den Ursprungs- und Ansatzsehnen erkennen, jedoch kommt es nicht zur Bildung gut isolierbarer Lappen, weil die aus den schmalen und verhältnismäßig langen Ursprungssehnen hervorgehenden Fleischanteile sich in mannigfacher Weise den Ansatzsehnen der benachbarten Anteile anschließen, so daß der Muskel ein durchflochtenes Aussehen besitzt. In den meisten Fällen läßt sich aber doch der vordere Abschnitt des Muskels mehr oder weniger als besonderer Lappen abgrenzen; er entspringt sehnig in dem untersten Gebiet der Fossa pterygoidea von dem Processus pyramidalis des Gaumenbeines und sendet seine divergierenden Fleischfasern zum unteren Rand des Astes bis an den Bug des Kieferwinkels herab, so daß er annähernd die Hälfte des ganzen Ansatzrandes des Muskels in Anspruch nimmt. Der hintere, bedeutend stärkere Abschnitt des Muskels

ist zu zwei, am Ursprung deutlich geschiedenen, im weiteren Verlaufe aber mehrfach zusammenhängenden Lagen, einer oberflächlicheren und einer tieferen, geschichtet und findet seinen Ansatz am hinteren Kieferrand und an dem diesem zunächst liegenden Gebiete der medialen Fläche des Astes. Die manchmal sehr stark erhabenen Muskelleistchen an der letztgenannten Fläche dienen den Sehnenbündeln dieses Muskelabschnittes zur Anheftung. In vielen Fällen verlauft auch jenes Bündel des M. pterygoideus internus, welches nicht in der Fossa pterygoidea, sondern an der lateralen Fläche des Processus pyramidalis fleischig seinen Ursprung nimmt, völlig gesondert; es bildet dann für sich eine tiefe Portion dieses Muskels, welche, zu einer ganz dünnen Platte sich ausbreitend, oberhalb des Sulcus mylohyoideus und an der diesen überbrückenden Bindegewebsmembran ihren Ansatz findet. Es ist noch zu bemerken, daß sich das Ansatzfeld des M. pterygoideus internus nicht soweit nach vorne erstreckt wie das des M. masseter; hingegen reicht es am hinteren Rande des Kieferastes etwas weiter nach oben, und zwar bis über die Mitte desselben hinauf.

Aus dem normalen Aufbau der besprochenen Muskeln ergeben sich mehrere Momente, welche einerseits für die Modellierung des menschlichen Unterkiefers in der Gegend seines Winkels, andererseits für die vergleichende Anatomie dieser Muskeln von Wesenheit sind. Als solche sind zunächst hervorzuheben, daß das Fleisch beider Muskeln in mehrere Ansatzsehnen übergeht, von welchen die meisten vor und hinter dem Bug des Winkels und an diesem selbst sowohl am Knochenrande als auch in der Nähe desselben ihren Ansatz finden, ferner daß diese Sehnen beim M. masseter sich gegen den unteren und hinteren Rand des Astes ausbreiten und so nicht nur die Leistchen und Höckerchen des Knochens, sondern den ganzen betreffenden Randteil des Kieferastes besetzen und daß der untere Rand des letzteren und der Winkelbug eine größere Menge von Sehnenbündeln des M. masseter in sich aufnehmen als der hintere Rand, während der M. pterygoideus internus die größere Masse seiner Ansatzsehnen an den hinteren Rand des Kieferastes entsendet.

Endlich möge darauf hingewiesen sein, daß nicht nur der M. masseter, sondern auch der M. pterygoideus internus eine gewisse Gliederung und Schichtung seines Fleisches erkennen läßt.

In den beiden Fällen, in welchen ich die Kaumuskeln bei Vorhandensein eines Winkelfortsatzes und Atrophie des Unterkiefers untersucht habe, fand ich folgende bemerkenswerte Verhältnisse.

An der Leiche des Maurergehilfen (vergl. S. 70) ist die Ursprungssehne des M. masseter (Fig. XIII) in ihrem vorderen Anteil wie gewöhnlich sehr derb und kompakt, in ihrem hinteren, für den vierten Lappen bestimmten Anteil jedoch äußerst dünn und in eine Anzahl von Bündeln zerspalten, zwischen welchen das Fleisch an die Oberfläche tritt. Der Sehnenspiegel, in welchen die Ursprungssehne übergeht, sendet einzelne seiner Ausläufer tiefer als gewöhnlich, bis in das Niveau der halben Höhe des Kieferkörpers herab. Hinsichtlich des Ansatzes des M. masseter am Unterkiefer fällt zunächst auf, daß die Ansatzlinie am hinteren Kieferrande wenig weit hinaufreicht, so daß zwei Dritteile des letzteren frei bleiben; auch von der lateralen Fläche des Kieferastes liegt ein größerer Teil als gewöhnlich hinter dem Muskel frei vor. Der hintere Rand des Muskels wird an der Ansatzstelle durch einen dünnen Sehnenstreifen gebildet, welcher sich als der nur ganz wenig vorragende Rand des hinteren Muskellappens erweist. Unten reicht der Ansatz des Muskels bis an den freien Rand des Winkelfortsatzes herab und einzelne Fleischbündel des vorderen Lappens gehen darüber hinaus in die Fascia colli über; das Sehnengewebe tritt hier nur an den beiden seitlich vorragenden Muskelhöckerchen des Fortsatzes frei zutage. Endlich ist zu bemerken, daß jene vordersten Anteile der Muskelbündel, welche sich ober der Einsenkung des Kieferrandes in dünner Schichte fleischig ansetzen und von der Vena facialis anterior und der Arteria maxillaris externa überlagert werden, nicht auf den Winkelfortsatz ziehen, jedoch vor demselben sämtlich bis an den unteren Kieferrand herabreichen. Auch der Aufbau des Muskels gibt zu einigen Bemerkungen Veranlassung. Seine oberflächliche Portion sondert sich in ihrem unteren Abschnitte wie gewöhnlich in vier

Lappen. Die Ansatzlinie der tiefgelegenen Bündel des vordersten Lappens fällt oben ganz an den vorderen Rand des Astes, verlauft von da in einem leicht nach vorne konkaven Bogen über die laterale Fläche des Kieferastes und erreicht vor der Basis des Winkelfortsatzes die vordere Grenzlinie des Muskels. Der hinterste (vierte) Lappen ist sehr dünn und gestaltet sich in seiner unteren Hälfte zu einer nur von spärlichen Fleischbündeln belegten Sehnenplatte, welche nahezu vollständig von dem dritten Lappen bedeckt wird.

Ganz ähnlich verhält sich der M. masseter an der Leiche der Schneidergehilfensgattin (S. 72). Namentlich erscheint bei ihr auf der rechten Seite, an welcher die Atrophie des Unterkiefers weiter vorgeschritten ist, der fleischige Anteil des Muskels im Verhältnis zur Ursprungssehne auffallend schmal und die vordersten, von den Gesichtsgefäßen überlagerten Muskelbündel sind äußerst spärlich und dünn, sie lassen sich jedoch bis an den unteren Kieferrand herab verfolgen.

Ich führe noch die Maße des M. masseter dieser beiden Personen an und stelle denselben vergleichsweise die Maße an die Seite, welche ich an den abgemagerten Leichen eines Mannes und einer Frau mit normalen Verhältnissen des Unterkiefers gefunden habe; ich bemerke dazu, daß die Breitenmaße des Muskels in der Mitte seiner Höhe und an seinem Ansatze auffallend klein sind und daß dieselben bei Personen mit kräftig ausgebildeter Muskulatur und normalen Verhältnissen erheblich größer sind, als die hier zum Vergleiche herangezogenen.

M. masseter	Körperseite	Größte Länge	Breite des Muskels		
			am Ursprung	in der Mitte	am Ansatz
Maurergehilfe	rechts links	68 70	44 45	33 33	37 37
Mann, 32 Jahre alt	—	64	45	38	43
Schneidergehilfensgattin	rechts links	52 51	43 44	29 31	33 35·5
Frau, 40 Jahre alt	—	55	41	34	38

Diese Maßverhältnisse sowie die ganze Beschaffenheit des Muskels, namentlich das Verhalten seines vorderen und hinteren Lappens sowie auch des Sehnenspiegels, weisen entschieden auf einen hochgradig atrophischen Zustand hin.

Auch der M. pterygoideus internus ist in beiden Fällen in hohem Maße atrophisch. Bei dem Maurergehilfen mißt er in seiner größten Breite nur 24 *mm* (durchschnittlich bei erwachsenen Männern 32 *mm*); sein Ansatz begrenzt sich vorne genau an dem hinteren Muskelhöckerchen des Winkelfortsatzes, reicht also nicht so weit nach vorne als gewöhnlich (Fig. XIV), hingegen zieht er sich bis zur Spitze des Winkelfortsatzes herab. Am hinteren Kieferrande erstreckt sich der Ansatz des Muskels nicht so weit nach oben als dies in der Regel geschieht; er reicht nämlich nicht bis zur Mitte des Kieferrandes hinauf. Die Sehnenstränge, welche im unteren Abschnitt zutage liegen, sind zahlreicher als gewöhnlich und insbesondere wird sowohl der vordere als der hintere Rand des Muskels durch ein Sehnenbündel gebildet, während dies sonst durch Fleischbündel geschieht.

Bei der Schneidergehilfensgattin beträgt die größte Breite des M. pterygoideus internus rechts 20, links 19 *mm*, sein Ansatz reicht vorne ebenfalls nicht bis an den vorderen Rand des Winkelfortsatzes, hinten knapp bis an die Mitte des hinteren Kieferrandes hinauf. Die Ansatzsehnen verhalten sich wie im vorhergehenden Falle, jedoch ist der vordere Rand des Muskels an seinem Ansatze sowohl auf der rechten, wie auf der linken Seite fleischig. Ein dünnes Fleischbündel geht ohne an dem Knochen zu haften in die Fascia colli über, ebenso wie von dem M. masseter.

Aus dem in den beiden untersuchten Fällen nachgewiesenen Verhalten der Mm. masseter und pterygoideus internus geht hervor, daß die Atrophie des Kieferastes von einer sehr beträchtlichen Atrophie dieser Muskeln begleitet ist, und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Zustand der Muskeln auf dieselben Ursachen zurückzuführen ist, wie der des Knochens. Es ergibt sich ferner aus diesen beiden Fällen, daß bei atrophisierenden Vorgängen, welche sich gleichmäßig am Unterkiefer wie an den genannten Muskeln abspielen,

das Ansatzfeld der letzteren wohl an Breite, aber nicht an Länge eine nennenswerte Einbuße erleidet, während der vor dem Muskelgebiet gelegene Teil des Knochens mehr oder weniger an Höhe abnimmt. Darin liegt, worauf schon die Untersuchung des osteologischen Materials hingewiesen hat (vergl. S. 77), ganz sicher der Grund, daß in solchen Fällen eine kleinere oder größere Vorragung am Kieferwinkel nach unten oder ein wahrer Winkelfortsatz zur Ausbildung gelangt.

Ob im Gegensatze dazu eine besonders starke Ausbildung des M. masseter (und des pterygoideus internus) unter gewissen Umständen geeignet ist, ein außergewöhnliches Wachstum seines Ansatzfeldes, also eine Verlängerung desselben nach unten hervorzurufen, wie sie für die auf S. 80 bis 85 beschriebenen Schädel angenommen werden muß, kann ich nicht entscheiden, weil ich kein darauf hindeutendes Untersuchungsobjekt in die Hand bekommen habe. Die Möglichkeit eines solchen Vorganges, etwa analog der Bildung eines nach unten ragenden Fortsatzes an der Protuberantia occipitalis externa, wird sich kaum in Abrede stellen lassen. Es wäre dadurch eine Erklärung für das Auftreten eines Winkelfortsatzes an kräftig gebauten Unterkiefern gewonnen, wie sie schon Tenchini vermutungsweise ausgesprochen hat. Aber die starke Ausbildung der Muskeln allein ist, wie die Beobachtung lehrt, gewiß nicht im stande, an dem menschlichen Unterkiefer einen Winkelfortsatz zu erzeugen; es müssen, um diese seltene Knochenvarietät hervorzurufen, noch andere Umstände hinzutreten, von welchen, soweit die Knochenform in Frage kommt, einer vielleicht in verhältnismäßig geringer Höhe des Unterkieferastes zu suchen sein dürfte.

Fascia colli. Bei Erwägung der Umstände, welche beim Menschen möglicherweise zur Bildung eines Winkelfortsatzes Veranlassung geben oder dieselbe fördern könnten, glaubte ich auch das Verhalten der Halsfaszie nicht außeracht lassen zu dürfen, weil dieselbe sehr innige Beziehungen zum Kieferwinkel besitzt. Diese sollen hier kurz besprochen werden. Das oberflächliche Blatt dieser Fascia hat eine dem ganzen unteren Rand des Unterkiefers entlang laufende Haftlinie, ist aber

besonders fest in der Gegend des Kieferwinkels und des unteren Ansatzrandes des M. masseter mit dem Knochen verbunden. Von dieser Stelle nimmt ein etwa 3 *cm* breiter, verhältnismäßig dicker und dicht gewebter Faserzug des oberflächlichen Faszienblattes seinen Ausgang, welcher von E. Zuckerkandl[1] als Pars angularis fasciae colli bezeichnet worden ist. An seinem Ursprung grenzt sich dieser Faserzug um so schärfer ab, als unmittelbar vor ihm die Vena facialis anterior und die Arteria maxillaris externa auf das Gesicht übertreten und dabei das oberflächliche Faszienblatt durchsetzen, welches infolgedessen an dieser Stelle ein sehr lockeres Gefüge besitzt. Die Pars angularis spannt sich von ihrer Haftstelle aus über den hinteren Teil der Grube für die Unterkieferdrüse hinweg, zieht, ohne an dem Zungenbein zu haften, den vorderen Anteil der Fossa carotica überbrückend gegen die Seitenfläche des Schildknorpels herab und verbindet sich daselbst mit den Perimysien der unteren Zungenbeinmuskeln; von hier aus setzt sich die aus der Pars angularis stammende Faserung vor dem Brustbeinkopf des M. sternocleidomastoideus auf die vordere Fläche des Brustbeines fort, um sich teils an der Membrana sterni anzuheften, teils in das oberflächliche Blatt der Fascia pectoralis überzugehen.[2] In der Mittellinie des untersten Halsanteiles geht dieser Faserzug ohne Unterbrechung in den entsprechenden der anderen Seite über. Kehlkopf, Schilddrüse und das Anfangsstück der Luftröhre erhalten so an der Stelle, wo sie mit ihren eigenen Muskeln von dem Muskelmantel des visceralen Halsraumes nicht bedeckt sind, eine breite, fibröse Hülle, welche unten an der vorderen Fläche des Brustbeines, oben aber jeder-

---

[1] E. Zuckerkandl, Atlas der topographischen Anatomie des Menschen. I. Heft (1900), S. 175 und 176.

[2] Der Darstellung, welche Fr. Merkel von der Anordnung der Halsfaszie gegeben hat, kann ich wohl in vielen Punkten, jedoch nicht in allen beipflichten. Namentlich ist die bei Merkel wiederholt (Über die Halsfaszie, Anatomische Hefte. Bd. I, 1892, S. 103, 105, 107 und im Handbuch der topographischen Anatomie, II. Bd., 1899, S. 28) vorkommende Angabe, daß jene Bindegewebslage, welche gemeinhin als das oberflächliche Blatt der Halsfaszie bezeichnet wird, vom Unterkiefer absteigend sich an das Zungenbein anhefte, entschieden nicht zutreffend; denn mit dem Zungenbein hat dieses Faszienblatt keinerlei Beziehung.

seits mittels eines schief nach hinten gerichteten Ausläufers, der Pars angularis fasciae colli, an dem Kieferwinkel haftet und sicher nicht ohne eine gewisse mechanische Bedeutung für die Halseingeweide ist. Der ganze Faserzug ist nicht bei allen Personen in gleicher Stärke ausgeprägt, immer aber durch die dichte Fügung und den vorwaltenden Verlauf der Bindegewebsbündel ausgezeichnet, wie man dies auch anderweitig bei fibrösen Strukturen findet. In den seitlichen Teilen entspricht der vorwiegende Verlauf der Bindegewebsbündel genau der Richtung des Faserzuges, was schon mit freiem Auge zu erkennen und durch Anbringen von Stichspalten leicht zu erweisen ist. Er stellt eine ähnliche Verdickung und Verdichtung des oberflächlichen Blattes der Halsfaszie dar, wie der Tractus iliotibialis an der Fascia lata und könnte in Analogie mit diesem als Tractus sternomandibularis bezeichnet werden. Ja, die Ähnlichkeit geht so weit, daß er auch eines Spannmuskels nicht vollständig entbehrt; denn einzelne oberflächliche Fleischbündel des M. masseter und manchmal auch des M. pterygoideus internus pflanzen sich, ohne am Knochen zu haften, unmittelbar in die Pars angularis der Fascia colli ein.

In der Regio submentalis ist das oberflächliche Blatt der Halsfaszie, insbesondere auch an seiner Verbindungstelle mit dem Unterkiefer viel dünner und die Richtung seiner Bindegewebsbündel ist nach keiner Seite hin eine entschieden vorwiegende. Dasselbe gilt von jenen Gebieten dieses Faszienblattes, welche im unteren Halsteile den Schlüsselbeinkopf des M. sternocleidomastoideus und weiter oben den lateralen Anteil der Fossa carotica bedecken. Hingegen erreicht es hinter dem Kieferwinkel, dort wo es sich über den unteren Teil der Ohrspeicheldrüse auf den Kopfwender hinüberspannt und in die Fascia parotideomasseterica übergeht, eine beträchtliche Dicke.

Die Beziehung des besprochenen Faserzuges zum Kieferwinkel wird dadurch eine noch innigere, daß mit ihm eine aus der Tiefe des Halses kommende Bindegewebsplatte in Verbindung steht, welche von dem Processus styloideus aus in schräg nach vorne und lateral gehender Richtung zunächst an den Kieferwinkel herantritt, um sich an ihm festzuheften, in

ihrer weiteren Fortsetzung aber sich hinter der Nische für die Unterkieferdrüse mit dem hinteren Rande der Pars angularis fasciae colli vereinigt. Der obere Teil dieser Bindegewebsplatte ist das Ligamentum stylomandibulare, der untere Teil entspricht wesentlich dem, was man nicht völlig zutreffend als Ligamentum mylohyoideum bezeichnet hat. Dieses letztere besitzt eine ganz bestimmte Struktur, indem es vorwiegend aus parallel absteigenden, teilweise sehnig glänzenden Bindegewebsbündeln zusammengesetzt ist. Es bildet die bekannte Scheidewand für die Räume, in welchen die Ohrspeicheldrüse und die Unterkieferdrüse enthalten sind, wird von der Arteria maxillaris externa durchbrochen und geht nach unten und vorne in die tiefliegende Wand der die letztgenannte Drüse einschließenden Kapsel über; als solche bedeckt sie hier den unteren Teil des M. hyoglossus, die Sehne des M. digastricus und das Endstück des M. stylohyoideus sowie den Nervus hypoglossus. Das Ligamentum stylohyoideum bildet einen mehr oder weniger verstärkten Bestandteil dieser Bindegewebsplatte und sondert sich von ihr erst am hinteren Rand des M. hyoglossus vollständig ab, um an der medialen Seite desselben zum kleinen Zungenbeinhorn zu gelangen. Nach der Tiefe hin lockert sich die Bindegewebsplatte allmählich auf und setzt sich mit der Gefäßscheide und mit der Fascia praevertebralis in Zusammenhang. Die Linie, in welcher sie sich mit dem oberflächlichen Blatte der Halsfaszie vereinigt, geht vom Kieferwinkel zunächst entlang dem hinteren Rand der Pars angularis dieser Fascie nach unten, wendet sich aber im oberen Teile der Fossa carotica nach vorne, um bogenförmig unter dem großen Zungenbeinhorn hinwegzuziehen und gegen den vorderen Bauch des M. digastricus wieder anzusteigen. So erhält der nach unten sich zuschärfende Raum für die Unterkieferdrüse nicht nur hinten, sondern auch unten einen ganz festen Abschluß. Bei schief nach hinten und seitwärts gebogenem Halse spannt sich das oberflächliche Blatt der Halsfaszie an der gedehnten Seite straff an und jene Strecke desselben, in welcher sich die besprochene Bindegewebsplatte mit ·r Pars angularis verbindet, tritt an vielen Leichen als ein ı Kieferwinkel ausgehender und gegen die Seitenfläche

des Schildknorpels hin allmählich sich verlierender derber Strang[1] vor, welcher in manchen Fällen die äußere Haut vordrängt, in anderen leicht getastet werden kann.

Diesem Faszienapparate, welcher in allen seinen Teilen die Beschaffenheit von geformtem Bindegewebe zeigt und wenigstens in seinen oberen Anteilen an älteren menschlichen Embryonen in besonderer Schärfe ausgeprägt ist, kommt zweifellos eine ganz bestimmte, jedoch erst näher festzustellende morphologische Bedeutung zu; es muß ihm aber auch eine mechanische Bedeutung zuerkannt werden, und zwar nicht nur in Bezug auf die Halseingeweide, sondern auch insoferne, als er unter Umständen vermittels seiner Pars angularis eine Zugwirkung auf den Kieferwinkel in der Richtung nach unten auszuüben vermag. Es drängt sich daher die Erwägung auf, ob eine solche Zugwirkung im stande wäre, die Entstehung eines Winkelfortsatzes am menschlichen Unterkiefer zu verursachen oder irgendwie zu beeinflussen.

An der Leiche des mehrfach besprochenen Maurergehilfen und ebenso bei der der Schneidergehilfensgattin, an welchen ein auf atrophische Zustände zurückzuführender Winkelfortsatz vorhanden war (vgl. S. 70 und 72), trat der vorhin erwähnte Strang, von dem Winkelfortsatze ausgehend, schon bei unverletzter Haut deutlich sichtbar hervor. Die Pars angularis der Fascia colli nahm ihren Ursprung von dem freien unteren Rand des Winkelfortsatzes und war sowie das mit ihr in Verbindung stehende Ligamentum mylohyoideum sehr stark ausgebildet; nicht minder war das Ligamentum stylomandibulare, dessen Ansatzstelle am Kieferwinkel in Fig. XIV ersichtlich ist, sehr straff und derb, sehnig glänzend.

Wenngleich so in diesen beiden Fällen die Anwesenheit eines Winkelfortsatzes mit sehr kräftiger Ausbildung des geschilderten Faszienapparates zusammenfällt, so bin ich doch nicht der Meinung, daß der letztere die Veranlassung, beziehungsweise die notwendige Voraussetzung zur Entstehung

---

[1] Man vergleiche die etwas abweichende Darstellung von Kr. Poulsen in seiner Abhandlung: Über die Fascien und die interfascialen Räume des Halses. Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie, 3. Bd. (1886), S. 223.

des ersteren gebildet habe. Immerhin aber dürfte die Zugwirkung, welche der Faszienapparat auf jene Stelle des Knochens, welche dem unteren Ansatzrand der Mm. masseter und pterygoideus internus entspricht, auszuüben vermag, nicht ganz außer Betracht bleiben; sie könnte als eines von jenen Momenten angesprochen werden, welche es verhindern, daß der Knochenschwund sich auf die Ansatzstellen der genannten Muskeln ausbreitet und so könnte der Faszienapparat allerdings die Ausbildung des Winkelfortsatzes an atrophierenden Unterkiefern begünstigen und auf Form und Größe desselben einen gewissen Einfluß nehmen.

Ein ähnlicher Einfluß dürfte auch für jene Fälle anzunehmen sein, in welchen der Winkelfortsatz kräftig gebauter Unterkiefer eine Verlängerung (Höhenzunahme) des Astes bedeutet (vgl. S. 82 und 85), weil der Winkelfortsatz genau in der Zugrichtung der Pars angularis der Faszie ausladet.

Erklärung der Abbildungen.

Alle Abbildungen sind in natürlicher Größe mittels eines Zeichenapparates aufgenommen.

Fig. I. Vollständige Syngnathie des rechten Kiefergelenkes an dem Schädel eines 33 Jahre alten Mannes. Laterale Seite. Großer Winkelfortsatz. Vergl. S. 53.

Fig. II. Der rechte Unterkieferast des Schädels eines 34 Jahre alten Zigeuners mit rechtsseitiger Syngnathie. Ansicht etwas schief von der medialen Seite. Vergl. S. 54.

a) Gelenkköpfchen, *b)* Callus, *c)* Crista buccinatoria, *d)* Knochenstachel am oberen Ende der Tuberositas pterygoidea, *e)* Winkelfortsatz.

Fig. III. Der rechte Unterkieferast und die angrenzenden Teile von dem Schädel eines etwa 30 Jahre alten Mannes. Krankhafte Verkürzung des Gelenkfortsatzes und Abplattung des Gelenkköpfchens. Winkelfortsatz. Vergl. S. 57.

Fig. IV. Der linke Unterkieferast des Schädels einer etwa 30 Jahre alten Frau mit breitem Kieferast, verhältnismäßig niederem Kieferkörper und vollständigem Gebiß. Laterale Fläche. Ein größeres und ein kleines Muskelhöckerchen am unteren sowie eines am hinteren Rand; das letztere gehört der Tuberositas pterygoidea an. Es besteht keine Einsenkung des unteren Randes des Kieferastes. Vergl. S. 64.

Fig. V. Der rechte Kieferast eines etwa 50 Jahre alten Mannes mit zwei vorragenden Muskelhöckerchen am unteren und einem am hinteren Rande; die ersteren gehören der Tuberositas masseterica, das letztere der Tuberositas pterygoidea an. Starke Einsenkungen am unteren Rande des Kieferastes. Laterale Fläche. Vergl. S. 65.

Fig. VI. Rechter Kieferast eines etwa 40 Jahre alten Mannes mit vollzähligem Gebiß; von der lateralen Seite. Zwei miteinander verschmolzene, nach unten vorragende Muskelhöckerchen, von welchen das vordere größere der Tuberositas masseterica, das hintere der Tuberositas pterygoidea angehört. Am hinteren Rande zwei Höckerchen, das untere zur Tuberositas masseterica, das obere zur Tuberositas pterygoidea gehörend. Der Körper des Unterkiefers nimmt von vorne nach hinten sehr beträchtlich an Höhe ab; der untere Rand des Astes zeigt keine Einsenkung. Vergl. S. 65.

Fig. VII. Linke Hälfte des Unterkiefers eines 22 Jahre alten Mädchens. Laterale Fläche. Hochgradige Atrophie des hinteren Teiles des Unterkieferkörpers. Winkelfortsatz mit sehr wenig ausgeprägten Muskelerhabenheiten. Vergl. S. 66.

Fig. VIII. Linker Kieferast eines Negerschädels. Laterale Fläche. Der Ast ist im Verhältnis zur geringen Höhe des Kieferkörpers sehr breit. Winkelfortsatz. Konvexe Vorwölbung des unteren Abschnittes des hinteren Kieferrandes durch die Tuberositas pterygoidea erzeugt. Vergl. S. 67.

Fig. IX. Der rechte Kieferast von dem Schädel des 39 Jahre alten Maurergehilfen. Laterale Fläche. Winkelfortsatz mit einzelnen vortretenden, teilweise miteinander zusammenfließenden Muskelhöckerchen, von welchen die am hinteren Rande befindlichen zur Tuberositas pterygoidea gehören. Vergl. S. 70.

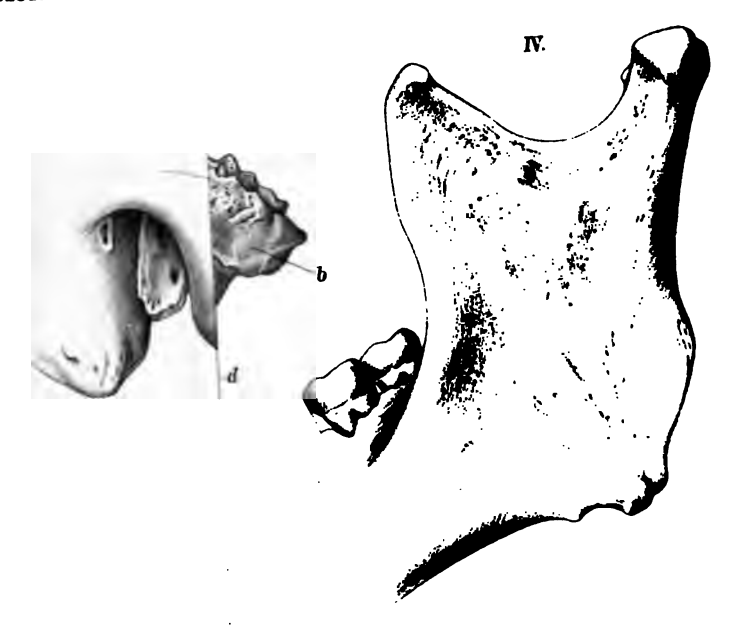
Fig. X. Linke Hälfte des Unterkiefers eines etwa 25 Jahre alten Mannes; er ist sehr kräftig gebaut und mit vollständigem Gebiß versehen. Winkelfortsatz. Laterale Fläche. Vergl. S. 81.

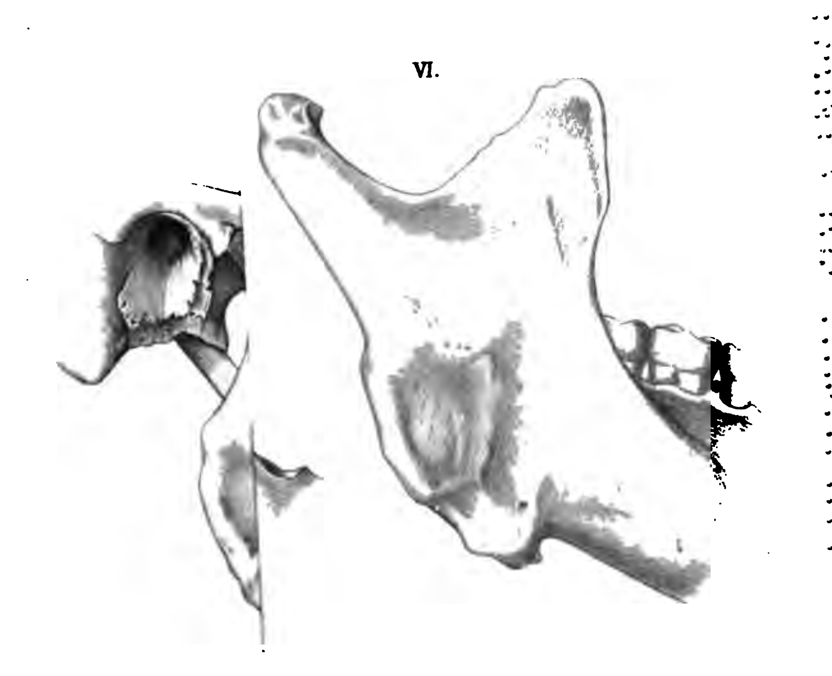
Fig. XI. Linke Hälfte des Unterkiefers eines 39 Jahre alten Mannes. Er ist von zartem Knochenbau und besitzt das vollständige Gebiß. Winkelfortsatz. Laterale Fläche. Vergl. S. 83.

Fig. XII. Darstellung der vier Muskellappen, aus welchen die oberflächliche Portion des M. masseter sich beim Menschen zusammensetzt. Die drei vorderen Lappen sind quer durchgeschnitten und etwas nach vorne gezogen. Linke Seite. Vergl. S. 93.

Fig. XIII. Der rechte M. masseter bei atrophischem Zustande des hinteren Teiles des Unterkiefers und bestehendem Winkelfortsatz. (Von dem Maurergehilfen.) Vergl. S. 98.

Fig. XIV. Die Mm. pterygoidei, externus und internus der rechten Seite von derselben Person. Bei *a* ist die Ansatzstelle des Ligamentum stylomandibulare zu sehen. Vergl. S. 100.





J.Fleischmann gez.u.lith.

Lith.Anst.v.Th.Bannwarth,Wien.

bth.III.1904.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. II. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Rattentrypanosomen

von

Dr. **Karl Byloff,**

Assistenten am Institute.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Graz
(Vorstand Prof. R. Klemensiewicz).

(Mit 2 Tafeln.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 28. April 1904.)

Im Blute von Ratten vorkommende Parasiten, welche unter dem Namen *Trypanosoma Lewisii* beschrieben wurden, sind seit langer Zeit Gegenstand vielfältiger Untersuchungen. Über ihre Stellung im Reiche der Protozoen verweise ich auf Doflein (1). Dieser ausgezeichnete Protozoenforscher rechnet sie der Klasse der Flagellaten zu, und zwar zu deren ersten Ordnung *(Protomonadina)*. Er bildet aus den Trypanosomiden eine eigene (zweite) Familie, welche außerordentlich gattungsreich ist. In diese Familie, in welche wir alle bisher bekannt gewordenen Parasiten: Surra der Pferde, Nagana, Dourine und des Mal de Caderas eingeordnet finden, rechnet Doflein auch als vierte Gattung das uns hier interessierende *Trypanosoma*. Wie Doflein angibt, soll dasselbe schon 1845 von Groß und 1850 von Chaussat im Blute von Ratten und Hamstern gefunden worden sein. Im Jahre 1879 beschäftigte dieser Parasit Lewis (2), nach welchem er von Kent 1882 (3) als *Trypanosoma Lewisii* bezeichnet wurde. Auch andere Forscher aus früherer Zeit führt Doflein an, so Wittich (4) 1881, Rob. Koch (5) 1381 und Crookshank (6).

Ich habe mich mit dem Rattentrypanosoma beschäftigt, welches ich im Winter 1901/1902 bei einer größeren Anzahl

von Kanalratten, im Winter 1902/1903 nur bei einem einzigen unter acht eingefangenen Tieren vorfand.

In Bezug auf die Form und den Teilungsvorgang dieses Flagellaten finden sich ausführliche Schilderungen in Arbeiten aus neuerer Zeit, von denen mir die von Kempner und Rabinowitsch (7), von v. Wasielewski und G. Senn (8) die wichtigsten scheinen.

Das Rattentrypanosoma ist im völlig entwickelten, wenn auch nicht bis zur maximalen Größe herangewachsenen Zustande ein lanzettförmiges Gebilde. Es besteht aus einem sehr feinkörnigen Endoplasma, welches von einer dünnen, anscheinend homogenen Ektoplasmaschicht umhüllt ist. Das Ektoplasma steht in unmittelbarem Zusammenhang mit einer Geißel und einer undulierenden Membran. Die Geißel ist ungefähr ebenso lang wie der Leib der Zelle; sie entspringt am hinteren Ende des lanzettförmigen Körpers aus einem zentralkornähnlichen Gebilde, welches Geißelwurzel genannt wird. Die »Geißelwurzel« ist bald rundlich, bald stäbchenförmig gestaltet. Sie ist durch eine sehr intensive Rotfärbung bei Anwendung der Romanowsky'schen Färbungsmethode ausgezeichnet. Als Saum einer undulierenden Membran setzt sich die Geißel über das vordere Ende des Zellkörpers fort, von wo aus sie als freie Geißel in das umgebende Medium hineinragt. Im vorderen Teile des Tieres liegt ein ziemlich großer, bläschenförmiger Kern, welcher sich nach Romanowsky gut aber meist nicht so intensiv färbt, als die »Geißelwurzel«.

Diese eben gegebene allgemeine Beschreibung schließt sich an die Untersuchungen von Kempner und Rabinowitsch, Senn und Wasielewski an, nach welchen sich auch Doflein hält.

Bei den von mir untersuchten Fällen von, künstlich mit Blut wilder Hausratten, infizierten zahmen Ratten zeigten sich die ersten beweglichen Formen von *Trypanosoma* durchschnittlich schon am zweiten Tage. Eine sehr beträchtliche Zahl von Teilungsformen trat aber erst später, meist nach dem fünften bis sechsten Tage auf. Dieser Umstand sowie die Tatsache, daß bei peritonealer Infektion, welche ich ausschließlich übte, die *Trypanosomen* im Peritonealraume

allmählich verschwanden, führt zur Annahme, daß unmittelbar nach der Infektion eine nur geringe Zahl von Individuen direkt in das Blut übergehen könne. Ein direktes Eindringen von *Trypanosomen* in die Blutbahn durch den Impfstich halte ich für unwahrscheinlich. Es liegt also die Vermutung nahe, daß die bald nach der Infektion aus der Bauchhöhle in das Blut eingedrungenen Trypanosomen sich hier anfangs langsam, später rascher vermehren, so daß zwischen dem sechsten und zwölften Tage nach erfolgter Impfung die größte Zahl von Parasiten im Blute vorgefunden werden. Im allgemeinen fand ich in späteren Perioden nach der Infektion nur ausgewachsene Formen, deren Zahl allmählich abnahm, um in etwa der vierten oder fünften Woche gänzlich zu verschwinden. Dabei muß bemerkt werden, daß ich ein und dasselbe Tier durch Entnahme des Blutes aus dem abgekappten Schwanze fortdauernd untersuchte und nicht versäumte, in solchen Fällen, wo der mikroskopische Nachweis negativ ausfiel, durch Überimpfen des Blutes solcher Ratten auf frische Tiere eine Kontrolle zu gewinnen. Diese Kontrollversuche fielen alle negativ aus.

Sowohl die wilden als auch die zahmen infizierten Ratten zeigten deutlich ausgesprochene, wenn auch nicht intensive Krankheitserscheinungen, die sich hauptsächlich im Sträuben des Haarkleides, anscheinender Mattigkeit, ruhig hockender Stellung, gelegentlich auch in Dispnoe und in sichtlicher Abnahme des Ernährungszustandes äußerten. Die infizierten wilden Tiere gingen ausnahmslos in kurzer Zeit (3 bis 8 Tagen) ein, während die Kanalratten mit trypanosomenfreiem Blute oft monatelang die Gefangenschaft ertrugen. Die zahmen Ratten scheinen die Infektion leichter zu ertragen, da sie nach Ablauf von 4 bis 6 Wochen, wo ihr Blut trypanosomenfrei war, sich vollkommen gesund zeigten. Solche Tiere habe ich neuerdings mit trypanosomenhältigem Blute von wilden Ratten geimpft, wobei immer wieder Infektion mit dem typischen Verlauf auftrat.

Untersuchung frischer Präparate.

Die Trypanosomen sind im frischen Rattenblute mit schwachen Vergrößerungen an den lebhaften Bewegungen

leicht erkenntlich. Man erhält den Eindruck einer im Blute lebhaft hin- und herschlagenden Filarie. Durch die Bewegungen der roten Blutzellen wird man auf jene Stellen aufmerksam gemacht, wo man die Trypanosomen zu suchen hat. Besonders günstig ist die Untersuchung im »hängenden Tropfen« einer Gaskammer. In solchen Präparaten sammeln sich, besonders wenn der Gehalt an Trypanosomen ein reichlicher ist, diese letzteren am Rande der Flüssigkeit scharenweise an. Wegen der lebhaften Beweglichkeit dieser Gebilde ist die Untersuchung ihrer Form- und Struktureigentümlichkeiten im frischen Zustande schwierig.

Um diese Verhältnisse am frischen Präparate leichter studieren zu können, habe ich die Untersuchung in einem kapillaren Raume zwischen Objektträger und Deckgläschen vorgenommen. Zu diesem Zwecke blies ich mir auf der Glasbläserlampe ganz feine, dünne Glaslamellen, die durch rasches Aufblasen einer Kugel bis zum Platzen erzeugt wurden. Man erhält so sterile, dünne Lamellen, die dann, in entsprechender Zahl zwischen Deckgläschen und Objektträger in den Blutstropfen eingebracht, die Herstellung einer entsprechend dünnen Schichte ermöglichen. Es ist das eine Methode, die schon von anderen zu ähnlichen Zwecken angewendet wurde und die sich für meine Untersuchungen als sehr brauchbar erwies. Wenn auch die Trypanosomen in solchen Präparaten nicht vollständig ruhig liegen, so ist doch ihre Bewegung so beeinträchtigt, daß eine Untersuchung ermöglicht wird.

Was die Bewegungsrichtung der Trypanosomen betrifft, so scheint die Annahme der meisten Untersucher, daß das geißeltragende Ende bei den regelmäßigen Bewegungen des Tieres vorangeht, zutreffend zu sein. Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß bei den von mir gewählten Untersuchungsmethoden gelegentlich auch eine umgekehrte Bewegungsrichtung zu beobachten war.

Soweit die lebhaften, schlagenden und häufig genug blitzartig schnell erfolgenden Bewegungen des Tieres eine Untersuchung gestatten, ändert sich die Gestalt des eigentlichen Zellkörpers nur insofern, als er mehr oder weniger gekrümmt erscheint. Von einem Metabolismus des Plasmas in dem Sinne,

daß Umwandlungen der Form vorkommen, ist nichts zu beobachten.

Die eben angeführte Beschreibung frischer Präparate bezieht sich nur auf das Blut der Hausratte *(Mus decumanus)*. In diesem Blute findet man gelegentlich die Trypanosomen in wechselnder Menge, aber stets nur völlig entwickelte Formen. Anders verhält es sich, wenn man das Blut von frisch infizierten, weißen oder gefleckten Ratten das Blut untersucht, wo man in verschiedenen Zeiten nach der Infektion verschiedene Entwicklungsformen trifft. Die Untersuchung dieser Formen gelingt am frischen Präparate nur unvollständig. Darüber wird man sich erst klar, wenn man an gefärbten Ausstrichpräparaten einen Überblick über die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Teilungs- und Entwicklungsformen gewonnen hat. Ich wage nur so viel zu behaupten, daß es im frischen Präparate möglich ist, gewisse kleinste zellähnliche Klümpchen zu sehen, die man dem Entwicklungskreis der Trypanosomen zurechnen könnte.

Wegen der Ähnlichkeit, welche die Ansammlung dieser Gebilde zu Gruppen mit den Haufen von Blutplättchen oder mit Klumpen von zusammengeballten Leukozyten hat, wird eine Entscheidung darüber, ob man es tatsächlich mit kleinsten Entwicklungsformen der Trypanosomen zu tun hat, schwierig. Zwar habe ich es nicht versäumt, unter Anwendung des heizbaren Objekttisches, nach amöboiden Bewegungen solcher kleinster zelliger Gebilde zu forschen, aber es ist mir nicht gelungen, am frischen Blutpräparat irgend ein zweifelloses Kriterium für die Zugehörigkeit dieser Gebilde zu dem Formenkreise der Trypanosomen aufzufinden.

Wenn auch amöboide Bewegungen bei solchen kleinsten Protoplasmaklümpchen zu sehen sind, kann man nicht mit Sicherheit daraus schließen, daß diese Elemente dem Formenkreise abnormer Blutbestandteile, also hier den Trypanosomen, angehören. Ich erwähne das deshalb, weil Klemensiewicz in seinen Untersuchungen über »Amitose und Mitose« (9) Teilprodukte von Wanderzellen stunden- und tagelang in ähnlichen Präparaten sich bewegen sah. Dabei entstehen durch fortgesetzte Teilung der amöboiden Zellen so kleine

Protoplasmaklümpchen, daß man von vornherein nicht geneigt wäre, sie als Produkte der Zellzerschnürung oder Teilung zu betrachten, wenn man nicht den Vorgang ihrer Entstehung beobachtet hätte. Es ist nun nicht unwahrscheinlich, daß auch die Wanderzellen des Säugetierblutes, unter günstigen Verhältnissen im frischen Zustande beobachtet, ebenfalls derartige Erscheinungen zeigen können.

Wenn ich amöboide Bewegungen kleinster Protoplasmaklümpchen nicht als ein sicheres Kriterium für die Zugehörigkeit zu dem Formenkreise der Trypanosomen betrachten kann, so ist noch ein anderer Umstand für diese Betrachtung maßgebend. Bei frei lebenden Amöben beobachtet man nämlich und auch im Laboratorium wurden solche Beobachtungen zu wiederholten Malen gemacht, daß amöboid herumkriechende Zellen gelegentlich ihre Pseudopodien einziehen und daß dann aus dem annähernd kugelförmigen Zellkörper ein fadenförmiger Fortsatz sich entwickelt, der schließlich in lebhafte Geißelbewegung übergeht. Durch diese Bewegung wird die Zelle wie ein Schwärmer in der Flüssigkeit herumbewegt und kann später wieder in das amöboide Stadium übergehen. Wie aus den später zu beschreibenden Ausstrichpräparaten hervorgeht, gibt es außerordentlich kleine, teils kugelige, teils spindelförmige geißeltragende Entwicklungsformen von *Trypanosoma*.

Ich habe daher mein Augenmerk gerade auf diese Verhältnisse gerichtet, ob nicht aus kleinsten amöboiden Zellen oder aus größeren Protoplasmaklumpen sich schwärmende kleinste Zellen loslösen oder entwickeln. Trotz vielfältiger, zum Teil sehr mühseliger Untersuchungen ist es mir nicht gelungen, über diesen Punkt eine befriedigende Aufklärung zu erhalten.

Auf die Untersuchung der frischen Präparate habe ich deshalb ein großes Gewicht gelegt, weil ich hoffte, auf diesem Wege die Verbreitung und Vermehrung der von einer wilden auf eine zahme Ratte überimpften Trypanosomen im Körper der letzteren erklären zu können. Es ist nämlich eine sehr auffallende Erscheinung, daß nach der Übertragung eines Bluttropfens einer wilden Ratte, in deren Blut sich nur große, völlig

entwickelte Formen von *Trypanosoma Lewisii* vorfinden, auf eine zahme, diese Formen bald nur mehr in sehr geringer Zahl zu finden sind, daneben aber eine Anzahl der verschiedensten Entwicklungsformen auftreten. Sollen diese neuen Entwicklungsformen, deren Heranwachsen man geradezu beobachten kann, nur auf dem Wege der unmittelbaren Teilung der überimpften entstanden sein? Es ist das, wie gesagt, eine auffallende Erscheinung, besonders wenn man in Betracht zieht, daß Doflein in seinen Mitteilungen über die Flagellaten auch ein Entwicklungsschema aufstellt (l. c. p. 53), welches für eine außerordentliche Mannigfaltigkeit von Formen spricht. Ein großer Teil dieser Formen wird wohl außerhalb des infizierten Tieres oder an den Eingangspforten zu suchen sein. Über diese Verhältnisse ist aber auch bei anderen Flagellaten, so insbesondere auch bei dem Erreger der Nagana, wo die Ttetsefliege als Überträger bekannt geworden ist, ebensowenig bekannt als bei dem *Trypanosoma Lewisii.* Insbesondere scheint nach den Untersuchungen von Erich Martini die Übertragung von *Trypanosoma* auf Fliegen nicht zu gelingen.[1] Das mag seinen Grund einerseits darin haben, daß möglicherweise die verwendeten Tiere nicht empfänglich waren, andrerseits es aber durchaus nicht ausgemacht erscheint, daß ausgewachsene Trypanosomenformen die geeignete Entwicklungsform für die Infektion darstellen. Es ist dies nur eine Vermutung, der gegenüber wieder die Erfahrungstatsache in Betracht kommt, daß die Nagana durch die Tsetsefliege von den Herden wilder Tiere auf das zahme Rind übertragen werden soll. Ob das *Trypanosoma* in dem Körper der Tsetsefliege *(Glosina morsitans)* eine besondere Entwicklung durchmacht oder ob die Infektion ausschließlich durch die im Blute der infizierten Tiere vorhandenen ausgewachsenen Formen zu stande kommt, ist unbekannt.

[1] Es scheint, wie dies von früheren Autoren hervorgehoben wird, die Trypanosomenkrankheit der wilden Ratten epidemieartig aufzutreten, wofür nach meinen Erfahrungen der Umstand spricht, daß in der Winterperiode 1901/1902 etwa 50 % der eingefangenen Tiere infiziert waren, während in der Winterperiode 1902/1903 kaum 13 % trypanosomenhältig waren.

Untersuchung von Trockenpräparaten.

Die weitaus lehrreichsten Bilder erhält man durch Untersuchung von Ausstrichpräparaten, zu deren Herstellung ich das von Ruge empfohlene Verfahren von Jancso und Rosenberger (10) sehr zweckmäßig befunden habe. Durch die Anwendung dieses Verfahrens wird der Bluttropfen in möglichst schonender Weise auf der wohlgereinigten Glasfläche mit einem Deckgläschen derart ausgebreitet, daß die Flüssigkeit der ausbreitenden Kante des Deckgläschens nachgezogen wird. So erleiden die Elemente des Blutes keine wesentliche Verzerrung, wie das unausbleiblich ist, wenn man mit dem Deckgläschen über den Bluttropfen hinwegfährt. Nach dem Ausbreiten trocknen die Ausstriche in der kürzesten Zeit.

Fixiert wurden die Präparate teils nach der Methode von Ehrlich auf einer Metallplatte bei einer Temperatur von zirka 110 bis 120° C. durch eine Stunde, teils durch Einlegen in absoluten Alkohol, teils durch Fixieren in Äther-Alkohol zu gleichen Teilen.

Die Färbung wurde nach der von v. Wasielewski und Senn angegebenen modifizierten Romanowsky'schen Methode ausgeführt. Auch nach der Methode von Laveran und und Mesnil (11) mit dem Bleu Borel habe ich anfangs einige Versuche gemacht, aber keine so guten Resultate als mit der angeführten Romanowsky'schen Färbung erhalten. Es ist selbstverständlich, daß die verschiedene Einwirkungszeit der Farbstoffe, die Temperatur derselben und die Dicke der Schicht des Ausstriches einen Einfluß auf das Resultat der Färbung haben. Deshalb ist es nicht zu verwundern, daß auch in ein und demselben Präparate die Färbung an verschiedenen Stellen eine verschiedene ist. Dazu kommt noch, daß bei der Berührung des Blutes mit dem Glase sofort eine »Fibrinmembran« (12) entsteht, welche in einzelnen Teilen des Präparates, wo sie mächtiger entwickelt ist, die Veranlassung zu einer Färbung des Grundes wird. Gelegentlich ist die intensive Färbung dieser Fibrinmembran bei der Untersuchung recht störend.

Was nun die Färbung der ausgewachsenen Trypanosomen anbelangt, so erscheint der Körper meist von Methylenblau allein tingiert; der Kern, die Geißelwurzel und die Geißel zeigen immer eine deutliche Rotfärbung. Die Intensität der Färbung ist bei diesen drei Gebilden nicht die gleiche. Meist zeigt der Kern die geringste Rotfärbung, die Geißelwurzel ist auffallend intensiv mit dem roten Farbstoff tingiert und die Geißel zeigt gewöhnlich eine etwas weniger rote Färbung. So wie die letztere ist auch der Saum der undulierenden Membran, aus dem die Geißel hervorgeht, mehr oder weniger rot gefärbt. Die undulierende Membran selbst ist so zart, daß man von einer Färbung derselben nicht sprechen kann. Diese Eigentümlichkeit der verschiedenen Färbung einzelner Zellteile bezieht sich, wie oben erwähnt wurde, auf die ausgewachsenen Formen und es wäre vielleicht besser ausgedrückt, wenn man sagen würde, daß diejenigen Trypanosomenformen als ausgewachsen zu betrachten sind, bei denen die oben beschriebenen Färbungsunterschiede klar ausgeprägt sind.

Diese Auffassung ist deshalb berechtigt, weil es jedem, der einmal Ausstrichpräparate vom Blute zahmer Ratten, die frisch infiziert waren, untersucht hat, auffallen muß, wie mannigfaltig die Unterschiede dieser Hämatozoen in Bezug auf Größe und Form sind.

Was die Größe anlangt, so gibt es ganz auffallend große Individuen, an denen weder eine undulierende Membran noch auch eine Geißel entwickelt ist. Wir werden gleich durch das Verhalten der Kerne und der sogenannten Geißelwurzel zur Vermutung gedrängt, daß es sich hier um Teilungsformen handelt. Darüber werde ich später einiges berichten. Andrerseits trifft man sehr kleine Formen von Trypanosomen, an denen die früher beschriebenen Zellbestandteile voll entwickelt und in typischer Weise gefärbt erscheinen. Auch in diesem Falle wird man von der Vermutung gedrängt, daß man es mit Jugendformen zu tun hat, die möglicherweise durch einen anderen Teilungsmodus zu stande gekommen sind. Es bleibt also kein anderer Ausweg übrig als der, daß man bestimmte morphologische Charaktere als typisch für die entwickelten Formen annimmt. Diese sind nach meinen Erfahrungen etwa

folgende: Ein lanzettförmiger Leib mit langer freier Geißel am vorderen (?) Ende, ein bläschenförmiger ruhender Kern, eine am hinteren (?) Ende befindliche Geißelwurzel, eine undulierende Membran und ein stark gefärbter Saum derselben, welcher aus der Geißelwurzel zu entspringen scheint.

Bevor ich auf die Beschreibung der Entwicklungsformen eingehe, will ich nur bemerken, daß jenes Gebilde, welches von den Autoren als »Geißelwurzel« bezeichnet wird, in direktem Zusammenhang mit dem Saume respektive der Geißel steht. Mit dieser Ansicht stimmt auch die Auffassung von v. Wasielewski und Senn (l. c. p. 258 und 260), welche wir in dem obigen Sinne deuten. Auch bei zerstörten Zellen sieht man diesen Zusammenhang, wie schon von den oben angeführten Autoren angedeutet wird. Das Photogramm (Taf. I, Fig. 12) zeigt ein stark verletztes Individuum, bei welchem der Ursprung der undulierenden Membran und Geißel aus der »Geißelwurzel« deutlich zu erkennen ist.

Besonders interessant sind die Bilder, welche die Teilungsformen bei *Trypanosoma Lewisii* geben. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von Kempner und Rabinowitsch sowie von v. Wasielewski und Senn sehr eingehende. Auch Laveran und Mesnil geben in ihrer Arbeit (11) eine ausführliche Beschreibung verschiedener Teilungsformen. In Bezug auf die Deutung der sowohl im frischen Präparate als auch im gefärbten Ausstriche untersuchten Formen weichen die Ansichten der Autoren in manchen Punkten voneinander erheblich ab. Nur in Bezug auf die Längsteilung herrscht Einigkeit, auch die Segmentation (Bildung von Rosetten) wird allgemein zugegeben. Wasielewski und Senn sprechen die Meinung aus, daß Rosetten auf dem Wege der Abschnürung von einer Mutterzelle zu stande kommen. Diese letztere bleibe lange Zeit durch ihre Größe sowie durch die Ausbildung der charakteristischen Zellmerkmale von den rosettenförmig angeordneten, kleineren unterscheidbar. Rabinowitsch und Kempner nehmen außerdem noch eine Vermehrung durch Querteilung der Mutterzelle an. Daß die Bilder, welche man in den Ausstrichpräparaten zu beobachten Gelegenheit hat, zu den divergierendsten Ansichten führen können, wird bei der

geradezu verblüffenden Mannigfaltigkeit der Formen nur selbstverständlich erscheinen müssen.

Ich kann in Bezug auf die Existenz einer Längsteilung und Segmentierung nur den früheren Untersuchern beistimmen. Nur hinsichtlich einer partiellen Segmentierung aus einer Mutterzelle, die etwa in der Weise gedeutet werden könnte, daß eine auf dem Wege der Abschnürung entstandene Knospung der Mutterzelle, sich segmentiert kann ich nicht beistimmen. Ich habe in bestimmten Phasen nach der Infektion (von 3 bis 4 Tagen an) oft und oft Rosetten nachzuweisen vermocht. Niemals aber habe ich solche gefunden, in denen ein oder das andere Segment von den übrigen durch Größe oder andere Merkmale ausgezeichnet gewesen wäre und somit als Mutterzelle hätte gedeutet werden können. Auch solche Bilder, welche zwangslos als Querteilungen zu deuten gewesen wären, sind mir nicht untergekommen. Dagegen muß ich auf einige andere Verhältnisse aufmerksam machen, die mir der Nachuntersuchung wert erscheinen. Ich habe im verflossenen Winter derartige Untersuchungen wiederholt, doch war das Material, das mir zur Verfügung stand, viel zu geringfügig, um die zu besprechende Frage als erledigt betrachten zu können.

Den Formverhältnissen, welche von den früheren Untersuchern als Teilungsformen beschrieben wurden, habe ich nur Unwesentliches hinzuzufügen.

Nach dem früher Erwähnten kann man eine Längsteilung, eine Querteilung und eine Segmentierung, welche zur Rosettenbildung führt, unterscheiden. Wir wollen zuerst eine Bemerkung über die letztere machen. Wie aus der beigegebenen Tafel II ersichtlich ist, finden wir Stadien der Teilung, die durch die Figuren *a* und *b* charakterisiert sind und die nur im Sinne der Entwicklung eines reinen Segmentationsprozesses gedeutet werden können. Dies bemerke ich deshalb, weil Senn und v. Wasielewski (l. c. p. 462) in ihrer Arbeit über diese Segmentierungsbilder eine Bemerkung machen, welche in dem Sinne aufgefaßt werden könnte, als ob die Rosettenform einer zufälligen Aneinanderlagerung von lanzettförmigen Zellen ihren Ursprung verdanken würde. Bei Betrachtung der Figuren *a* und *b*, welche allerdings von fixierten Ausstrichpräparaten

zu bemerken vermocht. Es ist aber durchaus nicht zu bezweifeln, daß mit Hilfe von bessern, in der Histologie üblichen Fixationsmethoden weitere, dem mitotischen Prozeß eigentümliche Einzelheiten erkennbar sein werden. So sind beispielsweise an Trockenpräparaten des Säugetier- und Amphibienblutes die achromatischen Fasern des Leukocytenplasmas niemals und die Zentralkörper nur ausnahmsweise zu sehen und dennoch sind diese Gebilde vorhanden, da sie mit exakteren histologischen Methoden nachweisbar sind.

Über das Verhalten der »Geißel« bei der Zellteilung.

Jene Teilungsformen der Trypanosomen, bei welchen sowohl die Segmente des Kariomitoms als auch die der »Geißelwurzel« deutlich ausgebildet sind, zeigen ganz deutliche Anzeichen, daß sich die erste Anlage der »Geißel« unabhängig von dem als Geißelwurzel bezeichneten Organ ausbildet.

Für die Richtigkeit dieser Ansicht spricht ganz besonders Fig. *h* auf Tafel II. An dieser Zelle findet sich ein Kariomitom, welches mit jener Phase der Mitose höherer Zellen vergleichbar ist, das als Knäuel (Spirem) bezeichnet wird. Daneben liegen zwei zentralkörperähnliche Gebilde, welche als Teilprodukte der »Geißelwurzel« respektive als erste Anlage dieses Gebildes zu betrachten sind. Die Gestalt der Zelle ist spindelförmig. Während das der Kernfigur nähere Ende der Spindel ungleich konisch zuläuft, läuft das andre Ende der Zelle in zwei feine, geißelähnliche Fortsätze (Pseudopodien?) aus.

Die Vergleichung mit andern Bildern, in welchen ebenfalls derartige geißelähnliche Fortsätze zu erkennen sind, läßt es als sicher erscheinen, daß die Geißel in ihrer ersten Anlage einen einfachen, aus dem Zellplasma in der Form eines Pseudopodiums hervortretenden Fortsatz darstellt. Beispiele für diese Auffassung liefern die Figuren *f, g, h, i, j, k, l, m, n,* in welchen allen die Geißelanlage in demselben Farbentone gefärbt erscheint, wie das Plasma des Zellkörpers, während sowohl das Kariomitom als auch die Anlage der Geißelwurzel durch eine intensive Rotfärbung ausgezeichnet sind.

Ich will es nicht in Abrede stellen, daß bei der Anwendung der Romanowsky'schen Färbung gewisse Zufälle eine derartige Verschiedenheit der Färbung der Geißelanlage gegenüber der Chromatinsubstanz von »Kern« und »Geißelwurzel« bedingen können. Dagegen zeigt mir eine Durchmusterung meiner Präparate, daß in ein und demselben Ausstriche die Geißeln der voll entwickelten Formen rot erscheinen, während die geißelähnlichen Protoplasmafortsätze der Teilungsformen blau gefärbt sind wie das Zellplasma. Diese Tatsache scheint mir hinreichend beweisend für die Richtigkeit der Auffassung, daß wir es hier mit einer Entwicklungsform der Geißel zu tun haben.

Für diese Ansicht spricht auch der Umstand, daß die Größe und Länge der Geißel bei verschiedenen Zellformen verschieden gefunden wird.

Es gibt Zellformen, an denen von einer Anlage der Geißel nichts zu sehen ist und solche, an denen diese letztere nur als ein kurzer oder dünner Fortsatz ausgebildet erscheint. Die Bilder solcher Zellformen sind in den Figuren *p* und *q*, beziehungsweise in den Figuren *j* und *i* wiedergegeben. Bei Betrachtung dieser Bilder drängt sich sofort die Vermutung auf, daß dieselben in zweifacher Weise gedeutet werden können.

Entweder sind die geißellosen Zellen die Vorstufen jener, welche mit Geißeln versehen sind, oder es ist das Umgekehrte der Fall. Nach den Resultaten meiner eigenen Betrachtungen muß ich mich mehr der ersteren Anschauung zuneigen. Man findet nämlich sehr häufig Zellhaufen, welche, wie die in den Figuren *c*, *e* und *p*, *q* abgebildeten, aus Zellen mit deutlichen Zeichen der Teilung gebildet werden. Da alle Zellen eines solchen Haufens (Kolonie) die Teilungsformen in derselben Phase zeigen, so ist es sicher, daß die Anhäufung keine zufällige, sondern durch die Bildung von Tochterzellen aus einer Mutterzelle bedingt war. Solche Zellhaufen (Kolonien), deren Elemente noch keine Andeutung einer Geißel zeigen, bestehen meist aus einer sehr beschränkten Anzahl von Zellen. Oft wird ein solcher Haufen von nur zwei Zellen (Fig. *q*), manchmal von vier Zellen (Fig. *c* und *e*) gebildet.

Andere Zellhaufen lassen, wie das Fig. *d* zeigt, von der Peripherie des Haufens abtretende »Geißelfäden« erkennen. Die Zahl der mitotischen Figuren deutet auf eine größere Zahl von Tochterzellen, also auf eine fortschreitende Vermehrung der Zellen, und die Anlage der Geißel auf ein Heranwachsen der einzelnen Individuen.

Aus solchen Zellhaufen gehen meiner Meinung nach auch die »Rosetten« hervor, welche, wie das die Figuren b, b_1, b_2 anzeigen, stets aus gleich großen und in derselben Phase der Teilung befindlichen Elementen gebildet werden. In diesem Sinne fasse ich die Existenz jener Teilungsform auf, welche von den Autoren als »Segmentierung« bezeichnet wird, worüber ich schon eingangs berichtet habe.

Daß im Verlaufe der Entwicklung und des Wachstums mannigfaltige Agglomerate von Trypanosomen zu stande kommen, ist verständlich. In Bezug auf die Deutung der Genese solcher Agglomerate kann das Verhalten der mitotischen Figuren als zweckmäßige Richtschnur benützt werden. So meine ich, daß z. B. die Elemente der in Fig. *o* abgebildeten Anhäufung von Zellen, genetisch zusammengehören, da sämtliche im Plasma erkenntlichen chromatischen Gebilde in derselben Phase der Teilung zu stehen scheinen.

Nur gegen eine Auffassung der Rosetten, in denen überall dieselben Entwicklungsphasen der Trypanosomen zu sehen sind, als eine »Agglutination«, möchte ich mich verwahren. Diese Auffassung ist auch dann, wenn die Bildung eines »Agglutinins« nachgewiesen wäre, gerade für die hier besprochenen Rosetten unbedingt abzuweisen, da die mitotischen Kernformen auf einen genetischen Prozeß hinweisen.

In speziesfremdem Serum (Kaninchenserum) aufgeschwemmtes, trypanosomenhältiges Blut zeigt allerdings Agglutination. Dabei beobachtet man meist nicht mehr als zwei bis drei der Flagellaten mit ihren geißelfreien Enden aneinanderhängen. Sie sind noch lebhaft beweglich und an der Verbindungsstelle ist häufig ein farbloses, kleines Klümpchen (Niederschlag) zu beobachten.

Wenn es nach dem Mitgeteilten zweifellos sicher erscheint, daß die erste Anlage der Geißel ein kurzer Protoplasma-

fortsatz ist, der von einer nach allen Dimensionen des Raumes entwickelten Zelle aus dem Zellkörper hervortritt, so scheint es doch, daß dieser Modus nicht der einzige für die Geißelbildung ist. Ich habe spindelförmige Zellen angetroffen, welche die Anzeichen der Teilung zeigen und zwei kurze Fortsätze an einem Ende des Zellkörpers besitzen.

Die schon früher besprochene Fig. *h* gibt ein Beispiel dieser Art von Teilungsformen.

Solche Bilder sprechen außerdem, wie schon erwähnt, ganz besonders für die allmähliche Entwicklung der Geißeln aus dem Zellplasma.

Man kann nämlich auch, wie ich schon früher bemerkt habe, die Anschauung vertreten, daß die geißeltragenden Zellen die genetischen Vorstufen der geißellosen Zellen seien.

Dem entsprechend müßte man annehmen, daß beim Beginne der Zellteilung die Geißel gewissermaßen eingezogen, beziehungsweise in Zellplasma metamorphosiert werde. Gegen die Möglichkeit einer derartigen Auffassung läßt sich nichts einwenden und Bilder, wie sie die Fig. *l* darstellt oder auch solche wie Fig. *j*, lassen sich in diesem Sinne deuten.

Meine Meinung geht dahin, daß die ausgewachsenen Trypanosomen, welche auf das frische empfängliche Tier verimpft werden, zum Teil auf dem Wege der mitotischen Teilung sich vermehren und daß dabei kleine und, wie ich gleich bemerken will, kleinste Individuen gebildet werden.

Bei diesem Vorgange der Teilung, welcher nach den eingangs errichteten Typen vor sich geht, werden verschiedene, im allgemeinen dem Teilungstypus entsprechende Zellformen gebildet. Schließlich kann als Resultat des Teilungsvorganges eine Anzahl kleiner, nahezu kugeliger Zellen entstehen, welche weder Geißel noch undulierende Membran besitzen. Diese Gebilde scheinen nun heranzuwachsen und neuerdings durch Teilung sich zu vermehren. Als Produkte dieses letzteren Vorganges fasse ich die eben besprochenen, in Fig. *f*, *g*, *h*, *i*, *j*, *k*, *l*, *m* und *n* wiedergegebenen Zellformen auf.

Nur dann, wenn man diese Auffassung akzeptiert, werden auch die übrigen, und zwar nicht so selten zu beobachtenden Zellformen verständlich.

Hinsichtlich des Zusammenhanges der Geißel mit der »Geißelwurzel«, den ich schon eingangs erwähnt habe, sei nur so viel erwähnt, daß derselbe durch den Saum der undulierenden Membran vermittelt wird.

Diese letztere scheint sich sehr spät, wahrscheinlich erst nach der Sistierung jedes Teilungsvorganges, als eine Wachstumserscheinung des einzelnen Individuums zu bilden. Dafür spricht wenigstens die Tatsache, daß Trypanosomen von völlig normaler, d. h. spindelförmiger Gestalt, mit ausgebildeter Geißel, ruhendem Kariomitom und einer einzigen Geißel noch keine Spur von der undulierenden Membran zeigen. Das sind fast ausschließlich die kleinen Formen der Trypanosomen, nur selten findet man große Individuen, denen eine undulierende Membran mangelt (Fig. *x*, Taf. II).

Die Färbbarkeit des Saumes der undulierenden Membran sowie der Geißel in dem prächtig roten Farbentone der Romanowsky'schen Färbung tritt erst spät auf, d. h. ist nur an den größten Zellen deutlich ausgeprägt. Diesem Umstande muß es zugeschrieben werden, daß über die Art und Weise, wie sich die Verbindung zwischen Geißel und Geißelwurzel herstellt, nichts bekannt ist.

Über kleinste Entwicklungsformen von Trypanosoma Lewisi.

Ich habe bei Besprechung der frischen Präparate erwähnt, daß man, auf dem heizbaren Objekttische untersuchend, sehr kleine, oft sehr lebhaft bewegliche Gebilde beobachten kann. Eine Entscheidung darüber, ob man es mit Entwicklungsformen des *Trypanosoma* zu tun habe, ist, wie ich schon früher bemerkt habe, am frischen Präparate nicht leicht möglich.

An Ausstrichpräparaten kann man über diese Gebilde etwas mehr erfahren.

In Trockenpräparaten, welche vom zweiten bis vierten Tage nach der Infektion stammen, sieht man:

1. Sehr kleine, zweifellos in den Entwicklungskreis der Trypanosomen gehörige, geißeltragende Zellen.

2. Haufen von Plasmamassen, durch die Aneinanderlagerung von kleinsten zelligen Gebilden entstanden, unter denen sicher auch solche sich befinden, welche dem Entwicklungskreise von *Trypanosoma Lewisi* angehören.

Was die sub 1 erwähnten Gebilde anlangt, so stellen diese kleine, kugelige Zellen dar, deren Größe kaum jene der Erythrocyten erreicht, oft auch erheblich kleiner ist. Meist ist eine kurze Geißel deutlich erkennbar. Das der Geißel gegenüber liegende Ende der Zelle ist oft spitz ausgezogen. Kern und Geißelwurzel im Innern des Zellkörpers sind deutlich erkennbar und durch die Rotfärbung besonders scharf hervortretend (Fig. *w* und *x*).

Häufig findet man ganze Haufen solcher Zellen, gelegentlich auch in Form von »Rosetten« (vergl. Fig. 8, Photo-Tafel).

Einzelne solcher besonders kleiner, 3 bis 4 μ in der Breite messender Individuen habe ich im frischen Präparate, lebhaft herumschwirrend in einer vibrionenähnlichen Bewegung, angetroffen.

Bei den ersten Beobachtungen hielt ich diese Gebilde tatsächlich für lebhaft bewegliche Bakterien, was begreiflich ist, da man sie im Bluttropfen nicht lange Zeit verfolgen kann wegen der Menge von Erythrocyten, welche die Verfolgung erschweren und meist ganz aussichtslos machen.

Immerhin kann man die Existenz so kleiner Formen durch die Untersuchung des Trockenpräparates sicher nachweisen, wenn auch im frischen Präparate der Täuschung Tür und Tor geöffnet ist.

Derartige kleine Formen hat auch Senn (l. c.) in den Fig. *a*, *7a*, *b* seiner Tafel VII aus frischen Präparaten und in Fig. 14 und 15 aus Trockenpräparaten abgebildet. Wie mir scheint, hat aber Senn nicht gerade die kleinsten derartigen Formen von *Trypanosoma*, sondern schon etwas größere Wuchsformen unter dem Auge gehabt.

Was die unter 2 angeführten Plasmamassen anlangt, so gebe ich in den Figuren *h* bei * und in *s* und *t* einige Abbildungen derselben wieder.

Es ist zweifellos, daß viele und in einzelnen Präparaten vielleicht die meisten derartigen Plasmahaufen von Blutplättchen gebildet werden. Obgleich einzeln liegende Blutplättchen gelegentlich eine andere, nämlich eine gleichmäßig bläuliche oder blaugrüne, wohl auch eine violette Färbung zeigen, so kann doch nicht ausgeschlossen werden, daß die in Haufen gelagerten Plättchen eine solche Färbung annehmen können, wie das durch die Fig. *t* gekennzeichnet ist. Es erscheint da ein Teil des Plasmas bläulich und in demselben erscheinen rundliche oder ovale Häufchen einer körnig aussehenden, rötlich gefärbten Masse. Ich bin durchaus nicht geneigt, diese letztere als ein wesentliches Strukturelement des Plasmagebildes zu betrachten, sondern meine, daß diese Erscheinung durch eine nicht gleichmäßig zu stande gekommene Färbung bedingt sei.

In manchen solchen Plasmahaufen findet man aber dunkelrot gefärbte, stäbchenförmige (Fig. *s*) oder wie Diplokokken gestaltete (Fig. *h* bei *) Gebilde.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir es hier mit kleinen »Geißelwurzeln« zu tun haben.

Außer der Färbung und der Form dieser Gebilde spricht auch die Häufigkeit ihres Vorkommens in einzelnen Präparaten und der gänzliche Mangel in andern für die Natur dieser Gebilde.

Was die Häufigkeit des Vorkommens anlangt, so erwähne ich, daß ich sie am häufigsten in Präparaten vom zweiten bis zum vierten Tage nach der Infektion vorfand.

In späteren Stadien des Krankheitsprozesses mangeln diese in den Plasmahaufen liegenden »Geißelwurzeln« völlig.

Es erscheint wahrscheinlich, daß diese Geißelwurzeln sehr kleinen Entwicklungsformen von *Trypanosoma Lewisi* angehören, deren Zellkörper in dem Plasmahaufen eingebettet, nicht weiter kenntlich ist.

Ich muß es dahingestellt sein lassen, ob außer dem durch die »Geißelwurzel« charakterisierten Teile des Haufens auch noch andere Teile desselben als Entwicklungsformen des *Trypanosoma* anzusehen sind. Zu Beginn meiner Untersuchungen war ich der Meinung, daß einige dieser Plasmahaufen, und

zwar diejenigen, welche »Geißelwurzeln« enthielten, in ihrer Gänze als Agglomerate oder »Kolonien« von kleinsten Trypanosomenformen zu betrachten seien. Die Durchmusterung einer großen Zahl von Präparaten, die aus verschiedenen Stadien des Infektionsprozesses stammten, haben mich überzeugt, daß Haufen von Blutplättchen in allen Stadien zu beobachten sind und daß eine Entscheidung der hier aufgeworfenen Frage vorläufig nicht möglich ist.

Auffallend ist die sicher konstatierte Tatsache, daß in den ersten Zeiten nach der Infektion angefertigte Präparate, in denen die Zahl der kleinsten Formen sowie der Teilungsfiguren eine sehr beträchtliche ist, auch am reichsten an solchen Plasmahaufen mit »Geißelwurzeln« sind.

Es kann somit meiner Meinung nach die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt werden, daß hier eine Art von Kolonienbildung oder doch die Aneinanderlagerung kleinster Entwicklungsformen vorliegt.

Zusammenfassung.

Nach den Resultaten meiner Untersuchung fasse ich den Verlauf, der durch Übertragung von *Trypanosoma*-Blut der Kanalratten auf zahme Ratten entstehenden Infektionskrankheit in folgender Weise auf.

Die in die Peritonealhöhle mit dem Blut eingespritzten ausgewachsenen Formen von Trypanosomen gehen vorerst nur in geringer Menge in das Blut über. Sie verschwinden aber langsam aus der Peritonealhöhle und erscheinen vom zweiten bis vierten Tage in der Gestalt von Teilungs- und Jugendformen im Blute. Offenbar tritt schon in der Peritonealhöhle empfänglicher Tiere ein Teilungsprozeß auf. Die durch denselben gelieferten Produkte gelangen dann auf dem Wege der Lymphbahn, möglicherweise auch durch direkten Übertritt in die Blutgefäße, in den Blutstrom.

Im Blute wachsen die Jugendformen anscheinend rasch und unter der Bildung sehr verschiedener Teilungsformen heran.

Fortgesetzte Teilungen, welche sowohl nach dem Typus der Längsteilung, der Segmentierung und möglicherweise auch

nach andern Typen zu stande kommen, führen zur Bildung sehr kleiner Elemente, welche schließlich am dritten oder vierten Tage nach der Infektion in beträchtlicher Menge vorhanden sind. Diese kleinsten Gebilde wachsen heran und teilen sich dann wieder.

Der Teilungsprozeß geht zu Ende, wenn eine sehr reichliche Überschwemmung des Blutes mit Trypanosomen stattgefunden hat.

Die zahmen Ratten überstehen die Infektionskrankheit, wobei ihr Blut von Trypanosomen frei wird.

Der Teilungsvorgang des Zellkörpers verläuft unter allen Umständen, ob nun Längsteilung oder Segmentierungsvorgänge zu beobachten sind, stets unter Erscheinungen, welche der Mitose am ähnlichsten sind.

Die Kernsubstanz zeigt bei der Teilung Spirembildung und das Auftreten von schleifenförmigen Segmenten, die sich aus der Chromatinsubstanz des Kernes bilden.

Die Geißelwurzel zeigt während des Teilungsvorganges ein Verhalten, welches an das der Zentralkörper anderer Zellen erinnert.

»Geißelwurzel« und »Kernsubstanz« scheinen, nach ihrem örtlichen Verhalten zu schließen, während der Teilung in sehr nahe Beziehungen zueinander zu treten.

Literatur.

(1) F. Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena, 1901, p. 60 u. f.

(2) Kent, A Manual of Infusoria.

(3) Microscopic. Organismus in the Blood of Man and Animals. Calcutta, 1879, and Quat. Journ. Micr. Sci., XXIII, 1879, p. 109—14 und XXIV, 1884, p. 357—69.

(4) Zentralblatt für die med. Wissenschaften, 1881, p. 65.

(5) R. Koch, Reiseberichte. Berlin, 1898, p. 65—72; 87—88.

(6) Crookshank, Journ. Roy. Microscop. Soc. Nov. 1886.

(7) Zeitschrift für Hygiene, 1899, XXX, 251.

(8) Zeitschrift für Hygiene, 1900, XXXIII, 444.
(9) Btg. z. path.-anat. u. allg. Path., Bd. XXXIII, p. 54—65.
(10) Dr. Rüge, Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. Jena, 1901, p. 92. Archiv für klinische Mediz., Bd. XXI, p. 449.
(11) Laveran und Mesnil, Recherch. d. Morpholog. e. experim. sur le Trypanosome des Rats. Ann. d. Inst. Pasteur, Bd. XV, p. 673—680.
(12) Vide Laker, Die ersten Gerinnungserscheinungen des Säugetierblutes unter dem Mikroskop. Sitzungsber. der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien, mathem.-naturwissensch. Klasse, 1884.

Nachschrift.

Während des Druckes meiner Arbeit wurden mir zwei für die vorliegende Untersuchung interessante Publikationen bekannt: »Schaudin, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosomen und Spirochetae (vorläufige Mitteilung)« und S. Prowasek »Die Entwicklung von Herpetomonas, einem den Trypanosomen verwandten Flagellaten«. (Beide im XX. Band der Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, 3. Heft, Berlin 1904.) Ich konnte keine derselben benützen, da mir in der Zwischenzeit das Materiale ausgegangen war.

Tafelerklärung.

Tafel I (Phototafel).

Fig. 1, 2, 3 (1 und 2 bei 300facher Vergrößerung, 3 bei 1000facher Vergrößerung aufgenommen) zeigen Häufchen von Jugendformen der Trypanosomen neben entwickelten und Teilungsformen. In Fig. 1 und 2 je zwei große mononukläre Leukocyten mit stark gefärbten Kernen. In Fig. 3 neben den Häufchen eine große Teilungsform.

Fig. 4. Kolonieähnliche Teilungsform (Vergr. 100fach).

Fig. 5. In der Mitte zwei Teilungsformen mit ringförmiger Chromatinsubstanz (Mikrosomen) des Kernes. In derselben Figur noch ein Häufchen von Gebilden fraglicher Bedeutung (siehe Text). Rechts unten eine völlig entwickelte Form.

Fig. 6. Durchgeführte Längsteilung der jungen Trypanosomen.

Fig. 7. In der Mitte ein Haufen kugeliger Entwicklungsformen (siehe Text).

Fig. 8. Rosettenform oder bloße Auseinanderfaltung der zu Kolonien vereinigten Flagellaten.

Fig. 9. Der durch die Anordnung und das Verhalten des Kernes und der Geißelwurzel angedeutete Beginn einer Längsteilung.

Fig. 10. Könnte im Sinne einer Querteilung gedeutet werden.

Fig. 11. Völlig entwickelte Formen von *Trypanosoma Lewisii*.

Fig. 12. Ein bei der Herstellung des Präparates zerquetschtes *Trypanosoma*. Endoplasma mit Kern und Geißelwurzel sind von dem Ektoplasma getrennt. Deutlich zu sehen ist der Ursprung der undulierenden Membran und der Geißel aus der »Geißelwurzel«.

Tafel II.

a, b, b 1, *b* 2 Entwicklungsformen der Rosettenform.

c, d, e Vorstadien derselben.

f, z Unregelmäßige Teilungsformen, welche von andern Autoren als Querteilungen aufgefaßt wurden.

g, h, i, j, k Längsteilungsformen mit deutlichen Mitosen *h, i, j, k, l, m, n*.

o Spiremformen.

p, q, r Hufeisenförmige und ringförmige Schleifen der Chromatinsubstanz des Kernes, auch in Form einer 8 angeordnet.

s, t und in Fig. *h* bei * Haufen von Plasmamassen, durch Aneinanderlagerung von kleinsten zelligen Gebilden entstanden, unter denen auch solche sind, welche dem Entwicklungskreise von *Trypanosoma Lewisii* angehören. In dem bläulich gefärbten Protoplasma

sind rötlich gefärbte, teils stäbchenförmige (*s*), teils diplokok-ähnliche Körperchen (* bei *h*), teils körnig aussehende (*t*) »Geißel-wurzeln« deutlich erkennbar.

u Ringförmig angeordnete Chromatinsubstanz des Kernes, stäbchenförmige Geißelwurzel.

v Deutliches Mitom mit geteilten Geißelwurzeln.

w Kleinste Formen von jugendlichen Trypanosomen.

x und *x* 1 Einzelne Individuen kleiner, isoliert auftretender Entwicklungs-formen.

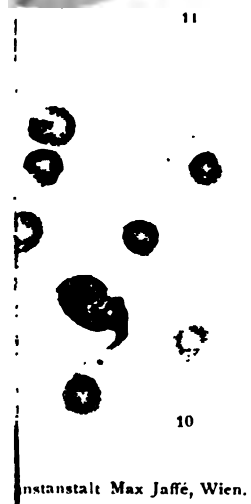
Byl

Taf. I.



12

11



10

nstanstalt Max Jaffé, Wien.

Langstein L., Die Kohlehydrate des Serumglobulins. (II. Mitteilung.)
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 3—13.

Kohlehydrate des Serumglobulins.
Langstein L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 3—13.

Serumglobulin-Kohlehydrate.
Langstein L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 3—13.

Pauli W., Pharmakodynamische Studien. I. Beziehungen der physiologischen Ester- und Salzwirkung.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 15—40.

Pharmakodynamische Studien. I. Beziehungen der physiologischen Ester- und Salzwirkung.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 15—40.

Ester- und Salzwirkung, Beziehungen der physiologischen —. Pharmakodynamische Studien, I.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 15—40.

Salz- und Esterwirkung, Beziehungen der physiologischen —. Pharmakodynamische Studien, I.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 15—40.

Seegen J. und **Sittig E.,** Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in der Leber.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 41—42.

Sittig E. und **Seegen J.,** Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in der Leber.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 41—42.

Langstein L., Die Kohlehydrate des Serumglobulins [illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]

Kohlehydrate des Serumglobulins.
Langstein L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]
p. 3—18.

Serumglobulin-Kohlehydrate.
Langstein L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]
p. 3—18.

Pauli W., Pharmakodynamische Studien. [illegible]
Ester- und Salzwirkung.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]

Pharmakodynamische Studien. I. [illegible]
und Salzwirkung.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad. [illegible]
p. 1—16.

Ester- und Salzwirkung, Beziehungen [illegible] Pharmako-
dynamische Studien. I.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]
p. 5—16.

Salz- und Esterwirkung, Beziehungen [illegible] physikalischem [illegible] Pharmako-
dynamische Studien. I.
Pauli W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible]
p. 5—16.

Seegen J. und **Sittig E.,** Über [illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt. [illegible] 1904, p. [illegible]

Sittig E. und **Seegen J.,** Über [illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad. [illegible]

Kohlenhydrat, stickstoffhaltiges, in der Leber.
Seegen J. und Sittig E., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 41—42.

Leber, Über ein stickstoffhaltiges Kohlenhydrat in derselben.
Seegen J. und Sittig E., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 41—42.

Toldt C., Der Winkelfortsatz des Unterkiefers beim Menschen und bei den Säugetieren und die Beziehungen der Kaumuskeln zu demselben. (I. Teil.)
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 43—108.

Winkelfortsatz des Unterkiefers. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 43—108.

Unterkiefer-Winkelfortsatz. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 43—108.

Kaumuskeln. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 43—108.

Fascia colli.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abth., Bd. 113 (1904), p. 43—108.

Kohlenhydrat, sein Stoffhaushalt, in der Leber
Seegen J. und Sittig E., Sitz. Ber. der Wiener Akad., [illegible] Bd. 118 (1909), p. 11—42.

Leber. Über den Stickstoffgehalt des Kohlenhydrats in [illegible].
Seegen J. und Sittig E., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 11—42.

Toldt C., Der Winkelfortsatz des Unterkiefers beim Menschen und bei den Säugetieren und die Beziehungen der Kaumuskeln zu demselben. [illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 43—108.

Winkelfortsatz des Unterkiefers. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 43—108.

Unterkiefer-Winkelfortsatz. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 43—108.

Kaumuskeln. I. Teil.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 43—108.

Fascia colli.
Toldt C., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 118 (1909), p. 43—108.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. III. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Untersuchungen über die Morphologie und Faserung des Reptiliengehirns

von

Dr. **Ludwig Unger,**

Privatdozenten an der Wiener Universität.

Aus dem I. anatomischen Institute der k. k. Universität in Wien.

(Mit 2 Tafeln.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Mai 1904.)

I. Bericht.

Das Vorderhirn des Gecko.

Im Folgenden berichte ich über die Ergebnisse meiner Untersuchungen, die ich auf Veranlassung des Herrn Hofrates Prof. E. Zuckerkandl mit Unterstützung der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften über die Morphologie und Faserung des Reptiliengehirns im I. anatomischen Institute der Wiener Universität angestellt habe. Die munifizente zweimalige Spende, welche mir die kais. Akademie verliehen hat, machte es mir möglich, eine größere Anzahl inländischer und ausländischer Reptilienarten zu erwerben und zu verarbeiten und es befinden sich darunter mehrere Arten, die bisher überhaupt noch nicht untersucht worden sind. Das verarbeitete Material besteht aus zehn Arten der Gattung *Saurier* mit 43, aus neun Arten der Gattung *Ophidier* mit 31 und aus zwei Arten der Gattung *Chelonier* mit vier Exemplaren. Der hier folgende erste Bericht betrifft das Vorderhirn des Gecko. von welcher Reptilienart ich 14 Exemplare untersucht habe.

Der morphologische Aufbau des Vorderhirns des Gecko folgt im allgemeinen dem gleichen Typus, wie ihn Edinger

für das Gehirn der Reptilien geschildert hat. Darnach teilt sich das Vorderhirn derselben in zwei Abschnitte: in den Stammlappen und den Mantel (nach Edinger [1]) oder in Mantel und Kern (nach Ad. Meyer [2]).

1. Der Stammlappen besteht aus dem *Striatum* und *Epistriatum*;

2. der Mantel aus der Rinde mit Einschluß des *Septum*, welches den ventralen Teil der medialen Hemisphärenwand bildet.

Ich werde meine Beschreibung mit jenen Teilen beginnen, welche in Beziehung zum Riechzentrum stehen.

I. Riechapparat.

Der Riechapparat besteht aus dem Bulbus und Lobus olfactorius, aus den sekundären Bahnen zum Epistriatum, zur Area olfactoria und parolfactoria, sowie aus den Strahlungen der letzteren zwei Regionen in die Großhirnrinde.

a) Der Bulbus olfactorius bildet eine flache, polsterartige Anschwellung von rhombischer Form, die aus zwei durch eine seichte, furchenartige Einkerbung voneinander abgegrenzten Hälften besteht. Beide Hälften sind in der Art von Bulbusformation (Rinde) überzogen, daß diese letztere an der Innenseite des Bulbus in etwa doppelt so langer Ausdehnung angeordnet erscheint, wie an der Außenseite, ein Verhalten, wie es auch beim Menschen und den übrigen Säugern beobachtet wird.

b) Die sekundäre Riechbahn entspringt im Bulbus olfactorius und sondert sich schon im Bulbus in zwei ungleich starke Faserabteilungen:

1. in eine Faserabteilung, die auf Horizontalschnitten als ein sehr zarter Faserzug erscheint und einwärts vom Ventrikel, an der medialen Seite des Bulbus gelegen ist (Tractus olfactorius medialis) und

2. in eine Faserabteilung, die auswärts vom Ventrikel liegt, in der vorderen Bulbushälfte noch sehr zart und schmal ist, in der hinteren schon als mächtiges Faserbündel erscheint und sich hier der Außenseite des Bulbus anlegt (Tractus olfactorius lateralis). Auf Frontalschnitten erscheint die

sekundäre Riechbahn in der vorderen Bulbushälfte in Form eines geschlossenen Kreises um den zentral gelegenen Ventrikel angeordnet und allseitig von Bulbusformation (Rinde) umgeben. In der hinteren Bulbushälfte hingegen erscheint der Ventrikel exzentrisch gelegen und es nimmt die eine Faserabteilung die ganze laterale und zum Teile auch die basale Umrandung des Bulbus ein, während die andere, die beiden Endpunkte der ersteren lateralwärts und basalwärts verbindend, zwischen der Bulbusformation an der medialen Wand und dem Ventrikel angeordnet erscheint.

Aus dem Bulbus heraustretend umhüllen beide Faserabteilungen der sekundären Riechbahn den Lobus derart, daß eine scharfe anatomische Trennung derselben nicht möglich ist. Mit der Verbreiterung des Lobus in der Nähe der Hirnbasis sammelt sich ein Teil der sekundären Riechbahn hauptsächlich an der medialen, der andere hauptsächlich an der basalen, respektive latero-basalen Umrandung des Lobus an, während die dorsale, respektive dorso-laterale Peripherie frei bleibt und es mag daher die von den Autoren beliebte Unterscheidung einer medialen und lateralen Faserabteilung der sekundären Riechbahn immerhin beibehalten werden. Richtiger ist es jedoch, die Züge der sekundären Riechbahn nach ihrer topographischen Lage als dorsale, ventrale, latero-basale etc. zu bezeichnen, da solche Züge auf den verschiedenen Schnittrichtungen in der Tat nachzuweisen sind.

Den weiteren Verlauf und die Endigung der sekundären Riechbahn anlangend, ergibt sich, daß die sekundäre Riechbahn, indem sie ihren Endstätten zueilt, sich in drei Fasersysteme auflöst:

1. in den Tractus bulbo-corticalis, der in der Rinde des Lobus olfactorius sein Ende findet;

2. in den Tractus bulbo-epistriaticus, der in den Nucleus sphaericus des Epistriatum einstrahlt;

3. in den Tractus bulbo-parolfactorius, der in direktem Zuge der Area parolfactoria zueilt und hier sein Ende findet.

Hiermit will ich nicht behaupten, daß alle Fasern der sekundären Riechbahn aus dem Bulbus olfactorius stammen und

auch nicht in Abrede stellen, daß Fasern aus der Lobusrinde der sekundären Riechbahn zuwachsen.

c) Die Area olfactoria und parolfactoria des Gecko ist in ihrem morphologischen Aufbau durch zwei große Ganglienkerne charakterisiert, von denen der eine im frontalen, der andere im okzipitalen Gebiete gelegen ist. Der erstere liegt im Körper des Riechlappens entsprechend der flachhügelförmig vorspringenden Einpflanzungsstelle desselben an der Hirnbasis. Er bildet einen großen sphärischen, zellreichen Ganglienkörper, welcher durch den Ventrikelspalt des Riechlappens in zwei ungleiche Hälften geteilt ist. Die nähere Untersuchung dieses Kerns ergibt, daß derselbe sich als ein Bestandteil des Striatum erweist und es gerechtfertigt erscheint, denselben mit Rücksicht auf seine Beziehungen zum Septum und zur medialen Wand der Hemisphäre dem Nucleus septi im Gehirn der Säuger zu homologisieren.

Der zweite große Ganglienkörper liegt im okzipitalen Gebiete der Hemisphäre, in der als Tuber thaeniae bezeichneten augenfälligen Hervorwölbung der Hirnbasis. Er entspricht dem zuerst von C. L. Herrick (3) als Nucleus occipito-basalis bei Reptilien beschriebenen Kerne und ist derselbe Ganglienkern, den Edinger bei Eidechsen und Schlangen beschrieben und als Nucleus sphaericus oder Kugelschalenkern bezeichnet hat (vergl. oben).

Das Gebiet der Area olfactoria und parolfactoria wird von Faserzügen verschiedener Kategorien durchzogen, die teils darin ihre Endstätte finden, teils aus derselben entspringen oder bloß an ihr vorbeiziehen, um sich in andere Hirngebiete zu begeben. Ich werde diese Züge ohne Rücksicht auf die Leitungsrichtung, die an Weigert'schen Markscheidenfärbungen nicht immer bestimmt werden kann, wie folgt, bezeichnen.

Zu der erstgenannten Kategorie gehören:

1. ein Teil der sekundären Riechbahn, und zwar der Tractus bulbo-parolfactorius (vgl. oben);

2. die sogenannte Pars olfactoria der vorderen Kommissur.

Zu der zweitgenannten Kategorie gehören wahrscheinlich:

1. die Thaenia thalami und ihre Zuzüge: der Tractus olfacto-habenularis, der Tractus transversalis thaeniae und das basale Längsbündel zur Thaenia, welche vereint den Faserzug der Thaenia thalami zusammensetzen;

2. der Fasciculus cortico-parolfactorius und

3. der hier zum erstenmale beschriebene Fasciculus septo-parolfactorius, den ich als geschlossenes Bündel nur bei den Geckoarten gesehen habe.

II. Stammlappen.

Der Stammlappen im Vorderhirn des Gecko besteht aus zwei Anteilen, die voneinander durch einen schmalen zellfreien oder zellarmen Gewebssaum ziemlich deutlich abgegrenzt sind; der dorsal von diesem Saume gelegene Anteil ist das Epistriatum, der basal gelegene das Corpus striatum im engeren Sinne und ist das letztere mehr in den frontalen, das erstere mehr in den kaudalen Partien des Stammlappens entwickelt.

Das Corpus striatum (Fig. 4 und 5, *Str*) liegt der Area olfactoria unmittelbar auf. Es besitzt basalwärts, respektive mediobasalwärts einen Fortsatz, welcher den unteren Winkel des Seitenventrikels umgreift, zu einem Bestandteile der medialen Hemisphärenwand wird und sich hier deutlich begrenzt, dem Septum anschließt. Dieser Anteil des Striatum entspricht dem Nucleus septi *(Ns)* im Gehirn der Säuger. Im Striatum läßt sich ein annähernd ovaler Ganglienkern abscheiden, der als Ursprungsstätte des basalen Vorderhirnbündels anzusehen ist.

Das Epistriatum sitzt dem Striatum wie eine Kappe auf und ist sehr reich an kleineren und größeren Zellen und Zellgruppen. Die letzteren liegen in kleineren oder größeren, lose miteinander zusammenhängenden Nestern, die entlang der medialen und dorsalen Wand des Epistriatum einen breiten kontinuierlichen Zellsaum bilden, welcher unmittelbar unter dem Ventrikelepithel gelegen ist und lateralwärts mit der lateralen Rindenplatte zusammenhängt, respektive direkt in dieselbe übergeht (Streifenhügelrinde). In seinen mehr kaudalwärts gelegenen Partien ist das Epistriatum durch einen

großen Ganglienkörper charakterisiert, den Nucleus occipito-basalis (Herrick) oder Nucleus sphaericus (Edinger), der die hintersten Abschnitte des Epistriatum fast ausschließlich einnimmt und mit einem Teile seiner basalen Peripherie frei nach außen ragt. Dieser Ganglienkern zeigt auf Frontalschnitten eine längsovale, seitlich eingebuchtete, respektive biskuitförmige, auf Sagittalschnitten eine flaschen- oder retortenförmige, auf Horizontalschnitten eine annähernd kreisrunde Gestalt und ist von einem Kranze großer, in Gruppen beisammenstehender Zellen umgeben, die einen zellfreien oder zellarmen Markkern einschließen.

Die Faserzüge im Stammlappen anlangend, bildet das Striatum die Ursprungsstätte des basalen Vorderhornbündels (Tractus strio-thalamicus), das, mit dem Tractus fronto-thalamicus vereint, einen sehr mächtigen Faserzug bildet, während das Epistriatum die Endstätte eines Teiles der sekundären Riechbahn und eines markhaltigen und marklosen Kommissurenzuges aus der Commissura anterior darstellt.

III. Hirnmantel und Septum.

1. Hirnmantel.

Der Hirnmantel ist derjenige Teil des Vorderhirns, welcher über den Ventrikeln ausgespannt ist und der das Vorderhirn dorsal und lateral abschließt. Er trägt die Rinde, welche in der Reihe der Wirbeltiere bei den Reptilien zum erstenmale als morphologisch distinkt nachweisbare Gewebsform auftritt (P. Ramon y Cajal [7]), jedoch nicht wie bei den Säugern, als gleichmäßige, über die ganze Manteloberfläche ausgebreitete Gewebslage, sondern in Form von Zellplatten sich darstellt, die über mehr oder weniger große Territorien des Mantels ausgebreitet sind.

Im Vorderhirn des Gecko können fünf solcher Rindenplatten unterschieden werden:

1. die medio-dorsale Rindenplatte (Ammonsrinde nach Spitzka (4) und Edinger). Dieselbe nimmt die ganze mediale Wand der Hemisphäre ein und greift auch über die obere

Mantelkante hinweg auf die dorsale Hemisphärenfläche über, wo sie scharf abgesetzt endet. Sie ist charakterisiert durch eine geschichtete Zellenlage, die als ein breites regelmäßig angeordnetes und aus einer mehrfachen Lage kleiner, sehr dicht stehender Zellen bestehendes, scharf umgrenztes Band erscheint (Fig. 1 bis 5, *Am. k. Z*). Dieses Zellenband wird auf Horizontalschnitten im Niveau des Septum durch die Commissura septi in zwei Abteilungen, eine frontale und eine okzipitale, abgeteilt. An das scharf abgesetzte Ende dieses kleinzelligen Bandes schließt sich in Form eines Ausläufers eine bald einfache, bald doppelte, selbst dreifache Lage großer, nicht dicht gedrängt stehender Pyramidenzellen an, die am frontalen Pole in etwas ventraler, am okzipitalen in mehr lateraler Richtung eine Strecke weit hinzieht (Fig. 1 bis 5. *Am. g. Z*) und die Ammonsrinde etwas weiter lateralwärts fortsetzt. Die übrigen Rindenplatten liegen kaudal von der Ammonsrinde.

Bemerkt sei, daß der großzellige Streifen sich gegen den kleinzelligen, trotz des direkten Anschlusses, ziemlich scharf absetzt; nirgends findet an der Berührungslinie eine Vermengung der verschiedenen Zellarten statt. Den kleinzelligen Streifen hat Brill (Ad. Meyer l. c.) als gleichwertig der Fascia dentata im Gehirn der Säugetiere hingestellt. Wenn dies richtig sein sollte, so würde das Ammonshorn nur durch den großzelligen Anhang der mediodorsalen Rindenplatte vertreten sein.

Der großzellige Streifen in der Fortsetzung der Ammonsrinde wird von den Autoren zu dieser gezählt; am bestimmtesten hat sich diesbezüglich Ad. Meyer ausgesprochen, der an der Ammonsrinde eine kleinzellige und eine großzellige Portion unterscheidet, während Edinger in seiner Beschreibung als charakteristisch für die Ammonsrinde nur die Kleinheit der zelligen Elemente angibt. Ich schließe mich der Einteilung, daß beide Abschnitte als Ammonsformation aufzufassen seien, nicht an. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die Ammonsformation aus zwei wesentlich verschiedenen Anteilen (Ammonshorn und Fascia dentata) sich aufbaut und man darf erwarten, daß dieselben auch hinsichtlich ihrer funktionellen Leistungen Unterschiede aufweisen.

Es folgt nun in der Reihe:

2. Die dorsale Rindenplatte. Dieselbe zieht in lateraler Richtung ziemlich parallel mit dem Seitenhorne des Ventrikels, soweit dasselbe reicht, biegt dann kaudalwärts ab und ist auf Frontalschnitten etwa bis zur Basis des Epistriatum, auf Horizontalschnitten bis in den okzipitalen Teil des Mantels als dünne Zellenplatte zu verfolgen. Sie besteht aus größeren Zellen und zeigt keinen geschichteten Bau.

3. Die laterale Rindenplatte. Sie liegt lateral von der vorigen und näher der Oberfläche, nimmt die Außenseite des Hirnmantels zwischen dem frontalen und okzipitalen Hemisphärenpol ein und zeigt stellenweise einen geschichteten Bau. Etwa im Niveau der Basis des Epistriatum rollt sich dieseRindenplatte ventralwärts ein und geht direkt in die kontinuierliche Zellenlage über, welche das Epistriatum umgrenzt. Frontalwärts und in der Nähe der Hirnbasis ist die direkte Fortsetzung der lateralen Rindenplatte in die Rinde des Lobus olfactorius zu verfolgen.

4. Die ventrale Rindenplatte. Dieselbe liegt ventral von der dorsalen Platte, unmittelbar über der dorsalen Ventrikelwand, entlang welcher sie lateralwärts bis zur Grenze des Ventrikels zieht, dann ventral einbiegt und in zusammenhängende Verbindung mit der analogen Zellenlage im Epistriatum tritt. Die ventrale Rindenplatte zeigt keinen regelmäßig geschichteten Bau, sondern besteht aus kleinen Zellen, die stellenweise zu Nestern angeordnet sind, welche ähnlich wie im Epistriatum zwar kontinuierlich, aber nur lose untereinander zusammenhängen; auch seitlich vom Epistriatum besteht die Platte aus kleinen in einer Reihe angeordneten Zellennestern. Basalwärts setzt die ventrale Rindenplatte nicht scharf ab, es findet sich hier keine Abgrenzung gegen die zelligen Elemente des Richlappens. Desgleichen besteht keine zellfreie Zone zwischen der ventralen und der dorsalen Rindenplatte, sondern diese Rindenplätten sind durch zahlreiche zerstreut liegende Zellen, die den Zwischenraum einnehmen, in kontinuierlicher Verbindung.

5. Rinde des Lobus olfactorius. Dieselbe besteht zu einem Teile aus der unmittelbaren Fortsetzung der lateralen Rindenplatte in den Lobus hinein. Sie bildet eine gleichmäßige

dichte Zellenlage an der lateralen Seite des Ventrikelspaltes und läßt sich als solche eine Strecke weit in den Stiel des Riechlappens hinein verfolgen. Ein zweiter Teil der Lobusrinde liegt medial vom Ventrikelspalt und bildet gleichfalls eine dichte Zellenlage, die sich frontalwärts eine Strecke weit in den Riechlappenstiel erstreckt. Kaudalwärts geht dieser Teil der Lobusrinde, wie namentlich Horizontalschnitte lehren, ohne deutliche Grenze in das Zellenlager des Nucleus septi über.

Der Stiel des Riechlappens trägt keine Rinde. Im Bulbus hingegen findet sich wieder eine reich ausgebildete Rindenlage, die in Form eines breiten Saumes sehr dicht stehender kleiner Zellen in gleichmäßiger Lage um den Ventrikelspalt angeordnet ist.

2. Septum.

Als Septum (*S*) ist derjenige Abschnitt der medialen Hemisphärenwand zu bezeichnen, welcher zwischen Area parolfactoria und der rindenbedeckten Innenwand gelegen ist. Die dorsale Begrenzung dieses Wandgebietes wird durch eine Furche gebildet, welche vom okzipitalen Pole des Mantels entlang des ventralen Randes der Ammonsrinde bogenförmig frontalwärts zieht und unter dem Stirnpole des Mantels in die Riechfurche einmündet. Entlang dieser Furche verläuft im dorsalsten Teile des Septum ein Bestandteil der Fornixfaserung, das später zu beschreibende sagittale Längsbündel (Fasciculus cortico-parolfactorius) und in ihrer Verlängerung vom okzipitalen Pole ventralwärts verdünnt sich der Hirnmantel allmählich zum Plexus chorioides.

Das Septum ist im Vorderhirn des Gecko überaus mächtig entwickelt, überragt namentlich an Frontal- und Horizontalschnitten das Striatum beträchtlich und erscheint in jeder Hemisphäre als ein großes ovales Ganglion in der medialen Wand, welches frontalwärts mit dem frontalen Teile des Mantels, respektive der Ammonsrinde, kaudalwärts mit dem okzipitalen Teile dieser Rinde in Zusammenhang steht und lateral an den Ventrikel grenzt. In seinen frontalen Partien erscheint das Septum zellenarm, in den kaudalen und lateralen wird das Gewebe, je mehr man sich der Hirnbasis nähert, immer reicher an Zellen, die zumeist Pyramidenform haben.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der beiden Septa zueinander. Es findet sich nämlich hier eine mächtige marklose Kommissur, die einen ziemlich breiten Streifen im vorderen und im dorsalen Anteil der Scheidewand für sich in Anspruch nimmt. (Fig. 2 bis 5 *C. s* und *m. M. C.*). An dieser Kommissur sind zwei Abschnitte zu unterscheiden:

1. ein in die Rinde einstrahlender, der mit der Ausstrahlung des Psalterium zieht; ich werde denselben als marklose Mantelkommissur (*m M C*) bezeichnen und

2. ein seitlich in die Septa eindringender Abschnitt, den ich an einzelnen Schnitten bis in die Gegend des Tractus septomesencephalicus verfolgen konnte; ich werde denselben Commissura septi nennen (*C s*). Es dürfte sich vorwiegend um eine Kommissur mit gekreuzten Bündeln handeln, da man an vielen Schnitten neben queren Bündeln schief verlaufende antrifft, die in der Mittelebene speichenartig ineinander greifen (Fig. 2 und 3. *C s*). Einzelne der Bündel verlaufen auf langer Strecke in kranio-kaudaler Richtung, ehe sie auf die andere Seite übersetzen (Fig. 3. *C s*). An frontalen Schnitten, die den vorderen Abschnitt der Commissura septi treffen (Fig. 2), sind wegen des bogenförmigen Kontours der Scheidewand mehrere übereinander gelagerte Teile der Kommissur getroffen und man sieht, daß der am meisten basal gelegene Anteil der Septumkommissur in Form einer halbmondförmigen Schleife mit kaudalwärts gerichteten Schenkeln verläuft. In meiner ausführlichen Arbeit über diesen Gegenstand werde ich durch eine genügend große Anzahl von Abbildungen die Verhältnisse der geschilderten Kommissuren darlegen.

Die im Voranstehenden mitgeteilten Befunde erbringen demnach den Nachweis einer marklosen Kommissur im Septum des Geckogehirns. Diese Tatsache steht vorläufig ohne Analogie da, denn bei den niederen Vertebraten und im besonderen bei allen Reptilienarten, die ich bisher zu untersuchen Gelegenheit hatte und soweit mir die Literatur bekannt, auch bei denen, die von anderen untersucht worden sind, fehlt dieses eigenartige Gebilde vollständig.

Die Beziehung der marklosen Mantelkommissur zur Ausstrahlung des Psalterium wird bei der Beschreibung des letzteren erörtert werden. An dieser Stelle soll nur die Topik der von mir gefundenen Kommissur zur Commissura pallii anterior der Autoren, gleichgiltig ob dieselbe markhaltig oder marklos ist, sowie zur vorderen Kommissur kurz angegeben werden. Die Commissura pallii anterior der Autoren liegt z. B. beim Scincus knapp oberhalb der vorderen Kommissur, beim Gecko samt der marklosen Mantelkommissur vor derselben und gegen den kranialen Randteil des Septum verschoben.

IV. Faserzüge in der Rinde und im Septum.

Die Faserkategorien, die ich nunmehr kurz beschreiben will und die bezüglich ihres Ursprunges, ihrer Anordnung und ihres Verlaufes ein besonderes morphologisches und vergleichend anatomisches Interesse bieten, sind folgende:

1. das System der Tangentialfasern;
2. die Faserbündel der Commissura anterior;
3. das Fasersystem des Fornix;
4. der Fasciculus septo-parolfactorius.

1. Das System der Tangentialfasern.

Die Tangentialfasern *(Tg)* sind im Vorderhirn des Gecko überaus mächtig entwickelt. Auf Frontalschnitten etwa im Niveau der Riechfurche, präsentiert sich zunächst das tangentiale Fasergeflecht als ein in sich geschlossener Kreis, welcher die Ammonsrinde vollständig umscheidet. Die Fasern bilden hier einen dichten Plexus, welcher bis an die geschichtete Zellenlage dieser Rinde heranreicht. Von diesem Plexus ziehen radiär feine Zweigchen in die Zellenlage hinein, durchdringen dieselbe und bilden ventralwärts von ihr abermals einen sehr dichten Plexus sehr feiner markhaltiger Fasern. Aus diesem Plexus geht dann zum Teile das subkortikale Marklager hervor, das als breiter Markstreifen meist quergetroffener Faserbündel zu beiden Seiten der Medianlinie sich darstellt, in dessen Maschen etwas weiter kaudalwärts, respektive im Niveau des Septum, die Bündel der marklosen Septumkommissur liegen.

Die Tangentialfasern bilden weiters in der Riechfurche ein sehr dichtes, plexusartiges Bündel, dessen Fasern sich mit den entlang jener Furche in die Hemisphäre eintretenden Faserzügen vielfach vermengen (respektive mit der sekundären Riechbahn und dem Tractus fronto-thalamicus). Von dieser Stelle aus sieht man an Frontal- und Horizontalschnitten ein tangentiales Faserbündel in ventraler Richtung bis nahe an den Ventrikel hinziehen und hier einerseits mit den lateralen Verästelungen des subkortikalen Marklagers, andererseits mit Fasern in Verbindung treten, die teils dem Tractus fronto-thalamicus, teils dem Rindenteile des basalen Vorderhirnbündels zugehören. Dieses tangentiale Faserbündel kann seiner Mächtigkeit wegen als ein selbständiger Faserzug angesehen und als Fasciculus tangentialis bezeichnet werden. Die direkte Fortsetzung dieses tangentialen Zuges in dorso-lateraler Richtung verläuft als geschlossenes Bündel über der Ammonsrinde, respektive entlang und dicht über der geschichteten Zellenlage dieser Rinde, biegt mit derselben an der Mantelkante in die mediale Wand ab und mündet an der ventralen Grenze der Ammonsrinde in den Markstreifen des subkortikalen Marklagers ein, auf diesem ganzen Wege zahlreiche feine radiäre Ästchen in das Zellenstratum der Ammonsrinde abgebend.

2. Die Faserbündel der Commissura anterior.

Die Faserbündel, welche die Commissura anterior zusammensetzen, verbinden, nach der Einteilung Edinger's, einerseits Teile des Stammlappens untereinander, andererseits diese selbst mit der Rinde und dem Riechapparat und bestehen teils aus markhaltigen, teils aus marklosen Zügen. Sie verhalten sich im Gehirn des Gecko sowohl bezüglich ihrer Anzahl, als auch bezüglich ihrer Anordnung anders, als im Gehirn der bisher untersuchten Reptilienarten. Es ergibt sich nämlich folgendes:

Das System der Commissura anterior beim Gecko besteht aus folgenden Komponenten:

1. Auf Frontalschnitten sieht man, am meisten basal liegend, ein markhaltiges Kommissurenbündel, welches aus der Area olfactoria lateral und basal von dem Querschnittsbilde

des basalen Vorderhornbündels aufsteigt, scharf abgetrennt von dem marklosen Anteile der Kommissur erscheint und schwach bogenförmig und gekreuzt, zum Teile zwischen den quergetroffenen Bündeln des Tractus septo-mesencephalicus sich hindurchschlingend, von einer Area olfactoria in die andere verläuft. Dieses Kommissurenbündel habe ich im Vorderhirn der bisher untersuchten Reptilienarten nicht als isoliertes Bündel gefunden.

2. Etwas weiter dorsal von dem vorigen liegend, folgt ein mächtiges, aus dicken Strängen bestehendes, markhaltiges und gekreuztes Bündel, welches zwischen den Querschnittsbildern des basalen Vorderhirnbündels und des Tractus septo-mesencephalicus aus der Area olfactoria aufsteigt, das letztere Bündel überdacht, in der Medianlinie mit dem korrespondierenden Zuge der anderen Seite kreuzt und im Septum rindenwärts aufsteigt, um sich in der Ammonsrinde zu verästeln. Der gegen den Riechlappen hinziehende Anteil dieses Bündels steigt von der Kommissurengegend zur Area und zum Riechlappen herab. Er liegt daselbst, wie Sagittalschnitte lehren, unmittelbar an der basalen Peripherie des Nucleus septi, dieselbe umgreifend, zieht dann weiter frontalwärts und endet in einem Zellhaufen jenes Teiles der Riechlappens, der knapp unterhalb der Riechfurche liegt. Dieses Bündel entspricht der Pars olfactoria commissurae anterioris nach Edinger im Gehirn der bisher untersuchten Reptilienarten. Die Einstrahlung derselben in den Riechlappen ist beim Gecko nicht so deutlich zu sehen, wie bei anderen Reptilien, die ich untersucht habe. Bei diesen fällt an Horizontalschnitten die Einstrahlung in den Riechlappen fast ihrer ganzen Ausdehnung nach in die Schnittebene. Beim Gecko trifft dies für meine Präparate nicht zu.

3. Am meisten kaudal endlich liegt das marklose, ungekreuzte, von den Autoren als Pars corticalis oder als Commissura alba bezeichnete Kommissurenbündel. Dasselbe bildet einen breiten, sehr mächtigen Faserzug, von welchem drei größere Äste mit bestimmter Verlaufsrichtung abzweigen.

a) Zunächst ein aus markhaltigen und marklosen Fasern bestehender Ast, von denen der markhaltige Anteil in lateraler

Richtung gegen das Epistriatum hinzieht und sich in dasselbe einsenkt, während der marklose nahe am Ventrikelrande scharf kranialwärts abbiegt und entlang der medialen Ventrikelwand zur Kuppe des Epistriatum hinaufsteigt. Dieser Ast entspricht dem als Pars epistriatica commissurae anterioris bezeichneten Kommissurenbündel.

b) Etwas weiter kaudalwärts von dem ersten zweigt von dem Hauptstamme ein zweiter Ast ab, welcher ventralwärts abbiegt und begleitet von der Fornixsäule zwischen Kammer und Tractus septo-mesencephalicus in den Hypothalamus hinabsteigt. Diesem ventralen Aste legt sich frontalwärts ein zartes Markbündel an, welches aus dem markhaltigen Teile der vorderen Kommissur stammt.

c) Ein dritter noch weiter kaudal liegender Ast, der zugleich den Hauptstamm der marklosen Kommissur bildet, verläuft in latero-basaler Richtung, liegt dicht kranial von dem Querschnittsbilde des basalen Vorderhornbündels und ist mit seinen Verästelungen bis in die laterale Rindenplatte zu verfolgen.

Im seitlichen Anschlusse an die kortikale Ausstrahlung der Commissura anterior findet sich ein markhaltiges Faserbündel, welches dem Querschnittsbilde des Tractus septo-mesencephalicus lateral und dorsal dicht anliegend in der Septumwand aufsteigt und an der lateralen Seite der Fornixkreuzung (Psalterium) gegen die Ammonsrinde hinzieht. Basalwärts verlaufen die Fasern dieses Bündels gegen die Area parolfactoria.

3. Fornix, Psalterium, Commissura pallii posterior, Fasciculus cortico-parolfactorius.

Die Markstrahlung der Großhirnhemisphären, die, verglichen mit der bei Säugern, zum System des Fornix gehört, läßt beim Gecko vier verschiedene Bahnen hervorgehen:

1. Ein Stabkranzbündel, Fornix im engeren Sinne des Wortes (Columna fornicis, Tractus cortico-mamillaris nach Edinger).

2. Ein Assoziationsbündel, welches mit der bei anderen Reptilien als Riechbündel bezeichneten Strahlung identisch sein dürfte, sich aber, von demselben durch seine sagittale Verlaufsrichtung einigermaßen unterscheidet; ich werde das-

selbe, um seinen Ursprung und seine Endstätte auszudrücken, als Fasciculus cortico-parolfactorius bezeichnen.

3. und 4. zwei markhaltige Mantelkommissuren, die Commissura pallii anterior und die Commissura pallii posterior autorum, welche zusammen, wie Edinger angibt, der am Säugetiergehirn als Psalterium (Commissura fornicis) bezeichneten Bildung entsprechen dürften. Ich werde aber im Folgenden nur die vordere Palliumkommissur als Psalterium bezeichnen.

Wie zunächst aus Horizontalschnitten ersichtlich ist, entspringen das Psalterium und die Columna fornicis, aus der Gegend der ventralen, der dorsalen Rindenplatte und der Ammonsformation. Beide Faserzüge bilden anfänglich eine breite Markmasse, welche unmittelbar am kaudalen Ventrikelrande, zwischen diesem und der geschichteten Zellenlage der Ammonsrinde in sanftem Bogen gegen das Septum hinzieht. Im Septum selbst läßt die Strahlung zwei Faseranteile unterscheiden: einen vorderen lateralen, weniger dichten und einen hinteren medialen, dichteren Faseranteil. Der hintere Anteil zieht medialwärts und bildet mit dem korrespondierenden Zuge der andern Seite in der Medianlinie die Fornixkreuzung, das Psalterium (Commissura pallii anterior), während der vordere Anteil frontalwärts gegen die vordere Partie der Ammonsrinde hin verläuft, auf Horizontalschnitten größtenteils quergetroffen erscheint und hauptsächlich in die Columna fornicis (Tractus cortico-mamillaris) übergeht.

Die Fornixkreuzung, das Psalterium, liegt im hinteren Anteile des Septum und erscheint als eine breite, halbmondförmige, kaudalwärts konkave Faserlage dicker, gekreuzter Markbündel. Hinter der Fornixkreuzung findet sich eine zweite markhaltige Kommissur, Commissura pallii posterior, die Elliot Smith (5) in jüngster Zeit überflüssigerweise als Commissura aberrans bezeichnet hat. Dieselbe liegt beim Gecko scheinbar frei an der Basis der Lamina chorioidea, unterhalb des Zuganges zur Paraphyse, im Gegensatz z. B. zu Varanus, bei welchem sie, wie dies Elliot Smith für alle von ihm untersuchten Saurier angibt, im Velum transversum (hinter der Paraphyse) untergebracht ist. Bemerkt sei aber, daß in beiden Fällen die Rindenstrahlung den gleichen Weg einschlägt. Die

hintere Palliumkommissur besitzt, neben diesem starken inneren Anteile, auch noch einen schwächeren äußeren, der zwischen der molekulären Schichte und der Ammonsrinde verläuft. Die Fasern der Commissura pallii posterior schließen sich lateralwärts der Rinde der Psalteriumstrahlung enge an.

Auf Sagittalschnitten sieht man die Columna fornicis breit, fächerförmig aus der okzipitalen Mantelrinde entspringen, als geschlossenes Faserbündel ventralwärts ziehen, auf diesem Wege ein Bündel, den Tractus cortico-habenularis, an die Thaeniafaserung abgeben oder von derselben aufnehmen, alsdann hinter der Commissura anterior in das Zwischenhirn eintreten und in schwachem Bogen, begleitet von dem ventralen Aste der marklosen vorderen Kommissur gegen den Hypothalamus hinabziehen.

Das Psalterium ist im hinteren oberen Anteile des Septum untergebracht und liegt weiter entfernt von der Commissura anterior, als bei anderen Reptilien.

Auf Frontalschnitten erscheint die Fornixkreuzung als breite, fast quadratische Markplatte, die unterhalb der Ammonsrinde im Septum gelegen ist. Aus den lateralen Partien des Psalterium steigt die Columna fornicis direkt nach abwärts, tritt stellenweise durch die Pars olfactoria der vorderen Kommissur hindurch, um alsdann mit marklosen Fasern gemischt, in den Hypothalamus hinabzusteigen.

Die vorhin als marklose Mantelkommissur bezeichnete Verbindung schließt sich der Einstrahlung des Psalterium in die Rinde an und gehört wahrscheinlich mit derselben zu einem und demselben System. Diese Beziehung wird umso wahrscheinlicher als ja bekanntlich bei anderen Sauriern die Commissura pallii anterior vorwiegend marklos ist.

Der Fasciculus cortico-parolfactorius strahlt hinten in den okzipitalen Teil der Ammonsrinde ein, wo sich derselbe an den Rindenteil des Gewölbes anschließt: doch ist dieser Anschluß nicht so deutlich ausgesprochen wie z. B. der des Riechbündels bei Varanus.

Auf Sagittalschnitten präsentiert sich das Bündel als ein aus parallel verlaufenden Markfasern bestehender Faserzug, welcher am ventralen Rande der Hemisphäre, im dorsalen Ab-

schnitte des Septum und über der marklosen Mantelkommissur liegend, bogenförmig vom okzipitalen gegen den frontalen Hemisphärenpol und am vorderen Ende dieser Kommissur ventralwärts abbiegend in die Area parolfactoria hinabsteigt. Der Abstieg erfolgt, entsprechend der scharfen frontalen Krümmung des Septum, in ziemlich steiler Richtung; ein Teil der Fasern biegt hiebei ventralwärts ins Septum ab, während der andere direkt basalwärts zieht, wobei die parallel dahinziehenden Faserbündel breit auseinandertreten, sich mit den von frontalwärts her in die Area einstrebenden Zügen des Tractus bulbo-parolfactorius vermischen und schließlich in dem Fasergeflechte der Area sich verlieren.

Auf Horizontalschnitten erscheint der Fasciculus cortico-parolfactorius in parallelen Faserzügen, die zu beiden Seiten der Mittellinie, lateral begrenzt von dem breiten Marklager des Septum liegen und am stärksten entwickelt im Niveau der inneren Randfurche sich darstellen. Auf weiter basalwärts geführten Schnitten werden die parallelen Faserzüge durch die Commissura septi nach und nach überdacht, über der vorderen und hinteren Grenze dieser Überdachung sind aber noch immer Teile des Faserzuges zu sehen. Das Bündel zieht in sagittaler Richtung bis zum vorderen Ende der marklosen Mantelkommissur und bis zum vorderen Teile der Ammonsrinde, biegt alsdann basalwärts ab und ist dieser Abschnitt des Faserzuges besser auf Sagittalschnitten zu verfolgen.

Auf Frontalschnitten (Fig. 1—3, *F. c. p.*) erscheint der Fasciculus cortico-parolfactorius in den vordersten, steil absteigenden Teilen der Länge nach getroffen und in parallelen Faserzügen zu beiden Seiten der Medianlinie. Weiter hinten sind die Bündel des Faserzuges quer getroffen.

Als Fasciculus septo-parolfactorius (Fig. 5, *F. s. p.*) bezeichne ich ein kurzes deutlich ausgeprägtes Bündel, welches im Bogen um die innere Fläche des Nucleus septi verläuft und die Area parolfactoria, beziehungsweise den eben genannten Kern mit dem Septum verbindet. Es läßt sich bis etwa in das mittlere Drittel des Septum verfolgen, in dessen Umgebung es zu endigen scheint. Es war mir nämlich nicht möglich das Bündel weiter zu verfolgen.

Als das wesentlichste Ergebnis meiner hier mitgeteilten Untersuchungen am Vorderhirn des Gecko betrachte ich:

1. Die Feststellung einer marklosen Commissura septi, welche mit einer marklosen, in die Hemisphären einstrahlenden Kommissur, die ich unpräjudizierlich als marklose Mantelkommissur bezeichne, ein Kontinuum bildet;

2. die Feststellung eines direkten Faserzuges aus dem okzipitalen Teile der Ammonsrinde in die Area parolfactoria, des Fasciculus cortico-parolfactorius, welcher Faserzug wohl dem Riechbündel bei anderen Reptilienarten entsprechen dürfte, sich jedoch durch seine sagittale Verlaufsrichtung von diesem unterscheidet;

3. die Feststellung eines Faserbündels, welches das Septum mit der Area parolfactoria verbindet, des Fasciculus septoparolfactorius;

4. den Nachweis, daß die Einstrahlung der Faserung des Psalteriums in die Rinde über das Gebiet des Ammonshorns hinausgreift.

Literaturverzeichnis.

1. Edinger L. Untersuchungen über die vergleichende Anatomie des Gehirns. I. das Vorderhirn. Abhand. der Senckenberg. naturforsch. Gesellsch. Frankfurt 1888.
   — Neue Studien über das Vorderhirn der Reptilien. Ibidem 1896.
   — Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane des Menschen und der Tiere. 1900.
2. Meyer Ad. Über das Vorderhirn einiger Reptilien. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 55, 1893.
3. Herrick C. L. The Hippocampus in Reptilia. Journal of the Cincinnaty Soc. of Nat. History. Vol. III.
   — Topography and Histology of the Brain of certain Reptils. The Journal of Comparativ Neurology. Vol. I and III. 1892.
4. Spitzka, The Brain of the Iguana. Journal of nervous and mental Diseases. 1880.

5. G. Elliot Smith, On the morphology of the cerebral commissures in the vertebrata with special reference to an aberrant commissure found in the forebrain of certain Reptiles. Transact. Linnean Society, 2. Ser. Zoology. Vol. 8. 1903.

6. Rabl-Rückhard, Über das Vorkommen eines Fornixrudimentes bei Reptilien. Zoolog. Anz. IV. Jahrg. 1881, p. 281.

— Einiges über das Gehirn der Riesenschlange. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 58, 4. Heft. p. 694.

7. P. Ramon y Cajal, El Encephalo de los Reptiles. Barcellona 1891.

— Jnvestigaciones micrograficas en el Encephalo de los Batraceos y Reptiles. Zaragoza 1894.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Frontalschnitt vor der Commissura septi durch den absteigenden Abschnitt des Fasciculus cortico-parolfactorius. *Am (k Z)* Ammonsrinde (kleine Zellen), *Am (g Z)* Ammonsrinde (große Zellen), *Tg* Tangentialfasern, *SM* Subcorticales Mark, *Cs* Commissura septi, *Fcp* Fasciculus cortico-parolfactorius, *R* Riechstrahlung, *S* Septum.

Fig. 2. Frontalschnitt durch den vordersten Anteil der Commissura septi *(Cs)* und der marklosen Mantelkommissur *(m MC)*, 7 Schnitte hinter dem der Fig. 1 gelegen. *Ns* Nucleus septi. Die übrige Bezeichnung wie in Fig. 1.

Fig. 3. Frontalschnitt durch die Commissura septi *(Cs)* und die marklose Mantelkommissur *(m MC)*, 7 Schnitte hinter dem der Fig. 2 gelegen. Die übrige Bezeichnung wie in Fig. 1 und 2.

Fig. 4. Horizontalschnitt (halbschematisch). Es sind nur Bündel der Commissura septi *(Cs)* und der marklosen Mantelkommissur *(m MC)* eingezeichnet, *Str* Striatum, *F* Fornix, *CV* Cortex ventralis, *CD* Cortex dorsalis. *CL* Cortex lateralis, *Fcp* Fasciculus cortico-parolfactorius, *Am (k Z)* Ammonsrinde (kleine Zellen), *Am (g Z)* Ammonsrinde (große Zellen)

Fig. 5. Frontalschnitt geführt in der Zone des Fasciculus septo-parolfactorius *(Fsp)*. *Ts m* Tractus septo-mesencephalicus, *T str.-th* Tractus strio-thalamicus, *T b ep* Tractus bulbo-epistriaticus. *T b p* Tractus bulbo-parolfactorius. Die übrige Bezeichnung wie in Fig. 1, 2, 3.

Unger L.:

4.

Am (g.Z.)
m.M.C.
C.s.
S
C.s.
Str.
C.V.
F.
F.c.p.

5.

S.M. Am (k.Z.)

S.M.
Am (g.Z.)
F.c.p.
S.
m.M.C.
F.c.p.
C.s.
F.c.p.
F.s.p.
N.S.
R.

Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.

SITZUNGSBERICHTE

DER

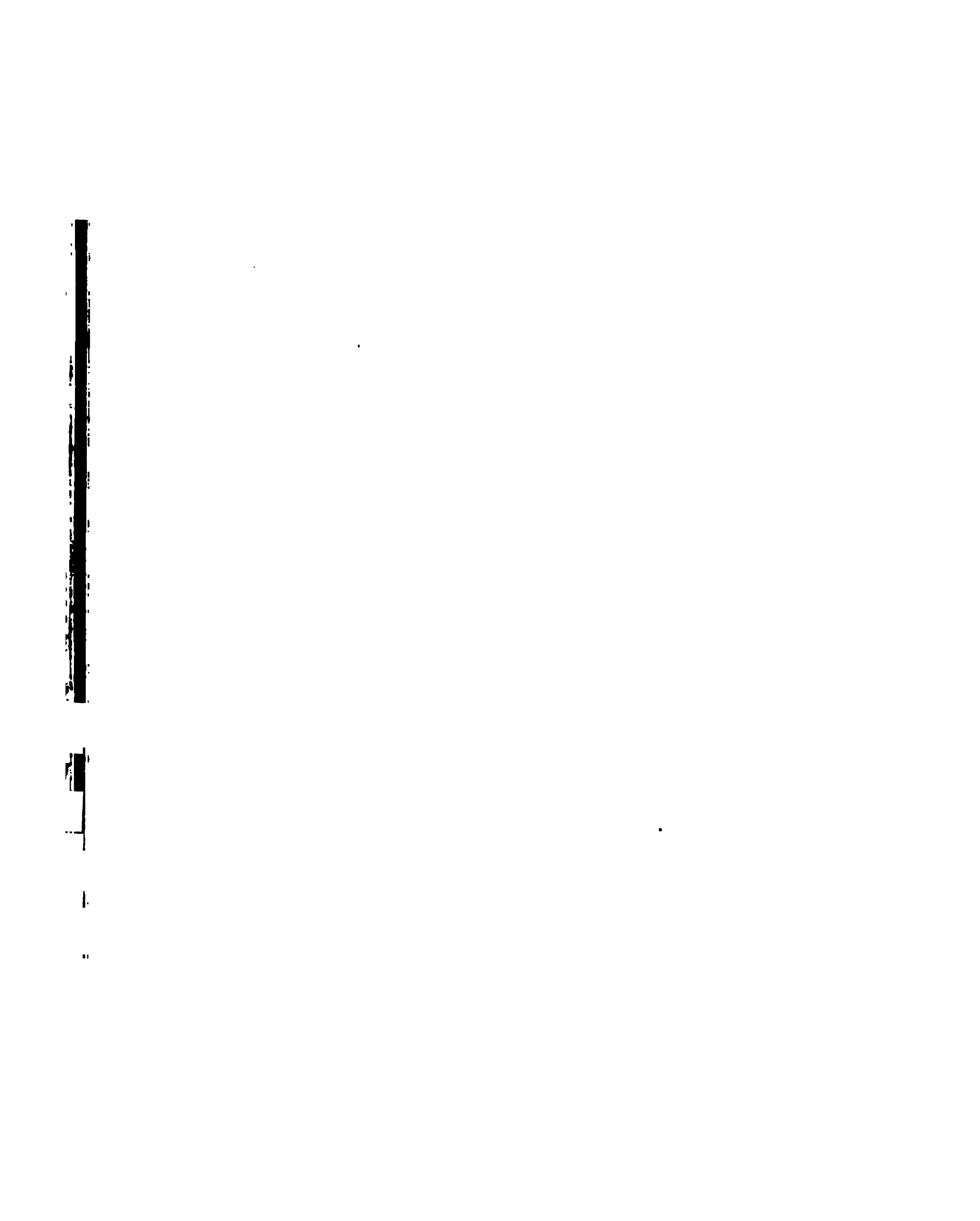
KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. IV. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.



Über den Einfluß lokaler und allgemeiner Leukocytose auf die Produktion der Antikörper

von

Privatdozent Dr. **Paul Th. Müller,**

Assistenten am Institut.

Aus dem hygienischen Institute der Universität Graz.

Mit Unterstützung der kaiserl. Akademie der Wissenschaften zu Wien ausgeführt.

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juni 1904.)

Die Entstehung der verschiedenartigen Antikörper, von welcher die Resorption bakterieller Substanzen, der Toxine oder Proteïne, gefolgt ist, stellt zweifellos einen äußerst wichtigen Abwehrvorgang des Organismus dar, dessen Intensität und Schnelligkeit von großer Bedeutung für den Verlauf der Infektionskrankheiten sein muß, ja unter Umständen für deren Ausgang direkt entscheidend sein kann. Es erschien daher berechtigt, sich die Frage vorzulegen, welche Eingriffe überhaupt im stande sind, die Produktion der Antikörper im günstigen oder ungünstigen Sinne zu beeinflussen. da man hoffen konnte, auf diesem Wege nicht nur gewisse theoretische Einblicke in das Wesen dieses merkwürdigen Vorganges zu gewinnen, sondern auch günstigenfalls praktische Fingerzeige zu erlangen, welche für die Therapie der Infektionskrankheiten von Bedeutung sein konnten. In einer früheren Arbeit [1] hatte ich nun den Einfluß des Hungers, der verschiedenartigen Ernährung und der Alkoholvergiftung auf die Entstehung

[1] Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., 1903; Wiener klinische Wochenschriften, 1904, Nr. 11.

der Agglutinine studiert. Vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit der Einwirkung der lokalen und allgemeinen Hyperleukocytose.

I. Einfluß der Vorbehandlung mit Aleuronat.

Es ist eine durch unzählige Experimente sichergestellte Tatsache, daß alle jene Substanzen, welche im stande sind eine lokale Hyperleukocytose, eine Anhäufung der weißen Blutkörperchen am Orte ihrer Applikation hervorzurufen, auch eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen bedingen. Besonders eingehend wurde diese Erscheinung der künstlichen Resistenzvermehrung bekanntlich für die intraperitoneale Infektion studiert und man hat eine große Zahl von Stoffen verschiedenartigster Provenienz und chemischer Natur kennen gelernt, welche zu diesem Zwecke verwendet werden können.

Abgesehen von bakteriellen Produkten, wie den Bakterienproteïnen und Bakterienplasminen, haben sich Extrakte und Emulsionen verschiedenster tierischer Organe, wie der Hoden, Lymphdrüsen, Thymus, weiterhin auch die aus denselben zu gewinnenden Nukleïnsubstanzen, ferner gewisse pflanzliche und tierische Eiweißkörper wie Glutenkaseïn, Legumin, Weizen- und Erbsenmehlbrei, Albumosen, Alkalialbuminate und noch eine große Zahl andrer Stoffe in dieser Richtung besonders bewährt.

Am häufigsten wird wohl von allen diesen Stoffen das Aleuronat zur künstlichen Resistenzsteigerung unsrer Versuchstiere verwendet und es lag daher wohl nahe, sich die Frage vorzulegen, wie denn eigentlich die Vorbehandlung mit Aleuronatinjektionen auf die Produktion der Antikörper einzuwirken vermag. Diese Fragestellung war von umso größerem Interesse, als ja nach Metschnikoff und seiner Schule die Leukocyten, welche sich in derartigen Exsudaten vorfinden — seien dieselben nun durch präparatorische Aleuronatinjektionen oder durch Einspritzung andrer chemotaktisch wirkender Substanzen entstanden — sich durch ganz besonders lebhafte phagocytäre Eigenschaften auszeichnen und eingeführte Formelemente, z. B. Bakterien, viel rascher in ihr Inneres aufnehmen

als die weißen Blutkörperchen nicht vorbehandelter Tiere. Da nun gerade die Leukocyten von Metschnikoff als die hauptsächlichsten Quellen der spezifischen Antikörper angesehen werden, so war also ein Einfluß der Aleuronatinjektion auf die Schnelligkeit und Intensität der Produktion dieser Stoffe von vornherein zu erwarten und zwar konnte man bei flüchtiger Überlegung vielleicht vermuten, daß derselbe in einer Vermehrung und Beschleunigung dieses reaktiven Prozesses bestehen dürfte. Wie wir noch sehen werden, hat sich jedoch diese Vermutung nicht bestätigt.

Meine Versuche wurden nun in folgender Weise angestellt. Eine Reihe von Kaninchen erhielt Injektionen von 3 bis 5 cm^3 einer zirka zehnprozentigen Aleuronataufschwemmung in die Bauchhöhle. Nach 12 bis 24 Stunden — also zu einer Zeit, wo bereits eine deutliche Vermehrung der Resistenz beobachtet werden kann — wurden diesen Tieren 2·5 bis 3 cm^3 einer frischen, bei 55° abgetöteten Typhuskultur ebenfalls in die Bauchhöhle eingespritzt und gleichzeitig eine entsprechende Anzahl von nicht vorbehandelten, ungefähr gleich schweren Kontrolltieren in genau der gleichen Weise geimpft. Am vierten Tage nach der Einspritzung der Typhusbazillen wurde dann aus der Ohrvene der Tiere eine Blutprobe entnommen und das aus derselben abgeschiedene Blutserum dann zur Anstellung der makroskopischen Agglutinationsreaktion verwendet.

Die Technik der Blutentnahme war dabei die, daß etwa 10 *cm* lange Glasröhrchen von etwa 2 *mm* innerer Lichte an die angeschnittene Ohrvene angesetzt wurden, wobei sich dieselben rasch mit dem ausströmenden Blute füllen. Die Röhrchen werden dann an dem einen Ende durch einen Tropfen Siegellack verschlossen und in eine weitere Eprouvette eingesetzt, in welcher sie zentrifugiert werden. Durch einen Feilenstrich trennt man dann jenen Teil des Röhrchens, welcher den Blutkuchen enthält, von dem serumhaltigen Teile und läßt das Serum in eine enge Pipette einlaufen, was vermöge der Kapillarität leicht ohne jeden Verlust zu bewerkstelligen ist. Es schien mir, als ob die Verwendung derartiger gerader, durch Siegellack zu verschließender Glasröhren vor der vielfach üblichen Benützung von U-Röhrchen manchen Vorteil habe.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind nun in den folgenden Protokollen verzeichnet.

Aleuronatversuche.

Kaninchen I, 2143 *g*, » II, 1955 *g*: 22./11., 3h nachmittags, 5 cm^3 Aleuronataufschwemmung. 23./11., 9h vormittags, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

Kaninchen III, 2065 *g*, » IV, 2020 *g*: Kontrollen. 23./11., 9h vormittags, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere		Kontrolltiere	
		I	II	III	IV
27./11.	1 : 20	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	†††	†††	†††	†††
	1 : 160	0	††	†††	††
	1 : 320	0	0	††	0
	1 : 640	0	0	0	0

Kaninchen V, 2100 *g*. 26./11., 6h abends, 5 cm^3 Aleuronataufschwemmung. 27./11., 9h vormittags, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

Kaninchen VI, 2060 *g*. Kontrolle. 27./11., 9h vormittags, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattier	Kontrolltier
		V	VI
30./11.	1 : 10	†††	†††
	1 : 20	†	†††
	1 : 40	0	†
	1 : 80	0	0
	1 : 160	0	0
1. 12.	1 : 10	†††	†††
	1 : 20	†††	†††
	1 : 40	†	†††
	1 : 80	0	†††
	1 : 160	0	†††
	1 : 320	0	0

Hase VII, 1700 *g*
» VIII, 2612 *g*
» IX, 2030 *g*
30./11., 6^h abends, 5 cm^3 Aleuronat.
1./12., 6^h abends, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

» X, 1910 *g*
» XI, 2630 *g*
» XII, 2005 *g*
Kontrollen. 1./12., 6^h abends, 2·5 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere			Kontrolltiere		
		VII	VIII	IX	X	XI	XII
5./12.	1 : 10	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†	††	†††	†††	†††
	1 : 40	††	0	0	†††	†††	††
	1 : 80	0	0	0	†††	0	0
	1 : 160	0	0	0	†	0	0

Hase XIII, 1392 *g*. 21./11., 5 cm^3 Aleuronat. 22./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.
Hase XIV, 1365 *g*. Kontrolle. 22./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattier	Kontrolltier
		XIII	XIV
25./11.	1 : 8	†††	†††
	1 : 16	†††	†††
	1 : 32	†††	†††
	1 : 64	†††	†††
	1 : 128	0	†††
	1 : 256	0	†

Hase XV, 1702 *g*
» XVI, 1975 *g*
» XVII, 1450 *g*
} 14./12., 5^h abends, 5 cm^3 Aleuronat. 15./12., 6^h abends, 3 cm^3 Typhusbouillon.

Hase XVIII, 1770 *g*
» XIX, 1910 *g*
» XX, 1407 *g*
} Kontrollen. 15./12., 6^h abends, 5 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere			Kontrolltiere		
		XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX
19./12.	1 : 10	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	0	††	†††	†††	†††
	1 : 40	††	0	0	†††	†††	†
	1 : 80	0	0	0	†††	†	0
	1 : 160	0	0	0	†	0	0

Hase XXI, 1235 *g*. 9./11., 3^h nachmittags, 3 cm^3 Aleuronat; 10./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.
Hase XXII, 1369 *g*. Kontrolle; 10./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere	Kontrolltiere
		XXI	XXII
14./11.	1 : 5	†††	†††
	1 : 10	†††	†††
	1 : 20	†††	†
	1 : 40	†††	0
	1 : 80	†††	0
	1 : 160	†	0
	1 : 320	0	0

Hase XXIII, 1990 *g*. 15./11., 3 cm^3 Aleuronat. 16./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.

Hase XXIV, 2387 *g*. 15./11., 3 cm^3 Aleuronat; 3 cm^3 Typhusbouillon.

Hase XXV, 2040 *g* } Kontrollen. 16./11., 3 cm^3 Typhusbouillon.
» XXVI, 2185 *g* }

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere		Kontrolltiere	
		XXIII	XXIV	XXV	XXVI
20./11.	1 : 5	†††	†††	†††	†††
	1 : 10	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	†††	†††	0:	0
	1 : 160	0	†††	0	0
	1 : 320	0	†	0	0

Meerschweinchen I, 408 *g*. 8./11., 2 cm^3 Aleuronat. 9./11., 2 cm^3 Typhusbouillon.

Meerschweinchen II, 418 *g*. Kontrolle. 9./11., 2 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattier	Kontrolltier
12./1.	1 : 10	†††	†††
	1 : 20	†††	†††
	1 : 40	†††	†††
	1 : 80	†††	†††
	1 : 160	†	†††
	1 : 320	0	†††
	1 : 640	0	0

Kaninchen XXVII, 1830 *g*
» XXVIII, 1750 *g*
} 8./2., 5^h 30^m, 5 cm^3 Aleuronataufschwemmung. 10./2., 9^h vormittags, 3 cm^3. 3^h nachmittags, 3 *cm* Typhusbouillon.

Kaninchen XXIX, 1890 *g*
» XXX, 1695 *g*
} Kontrolltiere. 10./2., 3^h nachmittags, 3 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Aleuronattiere		Kontrolltiere	
		XXVII	XXVIII	XXIX	XXX
14./2.	1 : 20	†††	††	†††	†††
	1 : 40	†††	†	†††	†††
	1 : 80	†	0	†††	†
	1 : 160	0	0	†	0
	1 : 320	0	0	0	0

Aleuronatversuche (Übersichtstabelle).

Kaninchen, Bact. Typhi.

$A < C$	$A = C$	$A > C$
$A < C$		$A > C$
$A < C$		$A > C$
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		
$A < C$		

Durchschnittliches Verhältnis $\frac{A}{C}$

$$\frac{A}{C} = \frac{1}{2 \cdot 86}$$

Aus der resumierenden Übersichtstabelle ergibt sich somit, daß unter 16 derartigen Versuchen nur dreimal ein höherer Agglutiningehalt bei den mit Aleuronat vorbehandelten Tieren gefunden wurde als bei den Kontrolltieren, und daß in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle, nämlich zwölfmal, diese letzteren ganz entschieden mehr Agglutinine produziert

hatten. Wie man sieht, hat somit die Vorbehandlung mit Aleuronat nicht nur keine Beschleunigung und Vermehrung der Antikörperproduktion bedingt, sondern sogar eine nicht unbeträchtliche Verminderung derselben hervorgerufen, derart, daß der Serumtiter nur $^1/_2$ bis $^1/_3$ jenes Wertes betrug, welcher ceteris paribus bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren zur Beobachtung kam.

Wodurch ist nun dieses, wie bereits erwähnt, vielleicht auf den ersten Blick unerwartete Ergebnis zu erklären?

Ich glaube, diese Erklärung ist nicht schwer zu geben. Es ist wohl einleuchtend, daß die Schnelligkeit und Intensität der Antikörperproduktion ceteris paribus von zwei verschiedenen Momenten abhängig gedacht werden muß: nämlich von der Reaktionsfähigkeit der betreffenden Gewebe — im wesentlichen also von Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen — einerseits und von der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Resorptionsvorgänge andrerseits, welche die betreffenden bakteriellen Stoffe vom Orte der primären Invasion an die Stätte der Antikörperproduktion transportieren.

Nun haben wir aber allen Grund zu der Annahme, daß diese Resorptionsvorgänge gerade bei den mit intraperitonealen Aleuronatinjektionen behandelten Tieren sehr wesentlich verlangsamt sind. Wir wissen nämlich, daß das Aleuronat in der Bauchhöhle wie an anderen Orten des Organismus entzündliche Reaktionen hervorzurufen vermag, als deren Ausdruck wir ja eben das Auftreten eines leukocytenreichen Exsudates anzusehen haben. Derartige entzündliche Veränderungen sind aber durchwegs geeignet, die normalerweise sehr ausgiebige Resorptionsfähigkeit des Bauchfells herabzusetzen. Es kann natürlich nicht unsere Aufgabe sein, an dieser Stelle näher auf die diesbezügliche Literatur einzugehen. Wir wollen nur auf die Versuche von Schnitzler und Ewald[1] hinweisen, welche zeigen konnten, daß die Einführung von Alkohol oder Glyzerin in die Bauchhöhle die Resorption gelöster Stoffe bedeutend verzögert, und welche auch mit einer durch stundenlanges Kochen aus Proteuskulturen

[1] Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 41, 1895.

hergestellten Proteïnlösung, mit Tuberkulin sowie mit sterilisierten Proteuskulturen ein ganz analoges Resultat erzielten.

Es kann somit nicht zweifelhaft sein, daß auch bei unseren Aleuronattieren eine Beeinträchtigung der Resorptionsfähigkeit für gelöste Stoffe stattgefunden haben muß und daß daher die in der Peritonealflüssigkeit gelösten Bakterienleiber abnorm langsam in die Zirkulation übergehen und erst spät und in geringerer Menge mit den lymphoiden Organen in Berührung kommen konnten. Dazu kommt noch ein weiteres, in demselben Sinne einwirkendes Moment. Wie wir nämlich bereits erwähnt haben, sind bei den mit Aleuronateinspritzungen präparierten Tieren die Vorgänge der Phagocytose nach Metschnikoff's Lehre ganz besonders stark ausgeprägt. Nun verlassen allerdings die mit Bakterien beladenen, weißen Blutkörperchen allmählich wieder die Bauchhöhle, um die einverleibten Substanzen in den lymphoiden Organen zu deponieren. Es ist jedoch sicher, daß diese Phagocyten wenigstens bis zu ihrem Eintritt in die Blutbahn ein weit langsameres Vehikel darstellen als die mächtigen Resorptionsströme, welche die gelösten Substanzen aus der Bauchhöhle fortschaffen, und daß daher eine Steigerung der lokalen phagocytären Vorgänge, welche den extracellulären Zerfall der eingespritzten Bakterien einschränkt, eher eine Verlangsamung als eine Beschleunigung der Resorptionsvorgänge zur Folge haben dürfte.

Beide Faktoren in ihrem Vereine dürften daher wohl hinreichen, um die von uns beobachtete Verminderung der Agglutininproduktion bei den Aleuronattieren in befriedigender Weise zu erklären.

II. Einfluß der allgemeinen Leukocytose, bedingt durch intravenöse Injektionen von zimtsaurem Natron (Hetol).

Wie die lokale, so ist auch die allgemeine Leukocytose von einer oft sehr beträchtlichen Vermehrung der Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen gefolgt. Eine große Zahl von experimentellen Arbeiten hat diese Resistenzsteigerung durch künstliche Erzeugung von Hyperleukocytose zum Gegenstand und wir wollen hier nur in Kürze einige der wichtigeren

Ergebnisse, die diese Forschungen gezeitigt haben, wiedergeben.

A. Loewy und Richter[1] haben in einer Reihe von interessanten Versuchen bei Kaninchen durch meist intravenöse Applikation von verschiedenen Gewebssäften und albumoseartigen Körpern, ferner von Pilocarpin und besonders auch durch Spermin eine Hyperleukocytose hervorgerufen und infizierten dann die Versuchstiere mit verschiedenen Bakterienarten. Am ausgesprochensten trat ein günstiger Effekt der Hyperleukocytose bei den Infektionsversuchen mit Pneumokokken zu Tage, indem den Kaninchen nach erfolgter Sperminiinjektion die drei- bis vierfach tötliche Bakteriendosis einverleibt werden konnte, ohne daß mehr als eine geringe Temperaturerhöhung an den Tieren zu beobachten gewesen wäre. Nachträgliche Sperminninjektionen nach vollzogener Einimpfung des Bakterienmaterials waren allerdings weit weniger wirksam und vermochten nur, die Lebensdauer der Versuchstiere zu verlängern, ohne jedoch das letale Ende abwenden zu können.

Weniger günstige Resultate erzielten Goldscheider und Müller[2] bei ihren Versuchen mit Diphtherie- und Tetanusbazillen, indem sich hier kein resistenzvermehrender Einfluß der durch Milzextraktinjektionen hervorgerufenen Hyperleukocytose konstatieren ließ; zweifelhafte Erfolge ergaben sich diesen Forschern bei der Infektion mit Proteus und Pneumokokken.

Weitere und eingehendere Versuche über den Einfluß artifiziell erzeugter Leukocytoseveränderungen auf künstlich hervorgerufene Infektionskrankheiten hat dann Jakob[3] unternommen, der sich zu diesem Zwecke der Hemialbumose und der aus Witte'schem Pepton hergestellten Protalbumosen und Deuteroalbumosen bediente, die er bald subkutan, bald intravenös applizierte. Zur Infektion dienten Pneumokokken und Mäuseseptikämiebazillen. Bei diesen mannigfach variierten Versuchen ergab sich nun das äußerst wichtige Resultat, daß

[1] Deutsche medizinische Wochenschrift, 1895, Nr. 15.

[2] Fortschr. der Medizin, Jahrg. 13, Nr. 9.

[3] Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 30.

alle im Stadium der Hypoleukocytose infizierten Tiere ohne Ausnahme zu Grunde gingen, und zwar weit rascher als die Kontrolltiere. Wurde dagegen die Infektion zu einer Zeit vorgenommen, wo die Hyperleukocytose im Ansteigen war, so ging keines der Tiere zu Grunde und die Hälfte derselben zeigte überhaupt keine Krankheitserscheinungen. Erfolgte endlich die Einverleibung der Bakterien während der Periode des Abklingens der Hyperleukocytose, so starben die Tiere zwar, aber später als die Kontrolltiere.

Wie man sieht, war also bei diesen sorgfältigen Experimenten Jakob's der hervorragende Einfluß der Hyperleukocytose auf die Widerstandsfähigkeit des Organismus nicht zu verkennen und trat durch die Resistenzverminderung, die sich im Stadium der Hypoleukocytose beobachten ließ, nur noch deutlicher und überzeugender zu Tage.

Wir wollen nicht näher auf die voneinander mehr oder weniger abweichenden Erklärungen eingehen, welche die verschiedenen Forscher für diese Wirkung der Leukocytose gegeben haben. Wir wollen nur noch des tatsächlichen Befundes von Hahn[1] gedenken, welcher zeigen konnte, daß das Serum vom Hund und vom Menschen im Stadium der Hyperleukocytose eine Steigerung seiner bakteriziden Fähigkeiten aufweist und welcher daher einen direkten Kausalnexus zwischen diesen drei Phänomenen zu statuieren sucht.

Welchen Einfluß hat nun aber die Hyperleukocytose auf die Produktion der Antikörper?

Hierüber liegt in der mir zugänglichen Literatur wohl kaum mehr als eine — allerdings von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehende — Untersuchung von Salomonsen und Madsen[2] vor, welche festzustellen suchte, ob Gifte, welche im allgemeinen auf die Sekretionsvorgänge von Einfluß sind, auch auf die Sekretion des Diphtherieantitoxins eine Wirkung auszuüben vermögen. Zu diesem Zwecke injizierten die genannten beiden Forscher einem Pferde, das lange Zeit gegen

[1] Archiv für Hygienie, Bd. 28.

[2] Kongl. Danske Videnskabernes Selskabs Forh., 1898, Ref. in Baumgarten's Jahresber.

Diphtherietoxin immunisiert worden war und sich im antitoxischen Gleichgewicht befand, siebenmal während zweier Stunden Atropin in einer Dosis von 2 *cg*, worauf sich zwar schwere Vergiftungssymptome einstellten, ohne daß jedoch in den ersten Tagen eine Änderung des Antitoxingehaltes in dem Serum dieses Tieres aufgetreten wäre. Später sank der Serumtiter etwas ab, blieb dann aber wieder durch längere Zeit konstant. Darauf wurde demselben Tiere während zweier Stunden 140 *cg* Pilokarpin intravenös eingespritzt. Diesmal traten neben starken Vergiftungserscheinungen auch eine deutliche Vermehrung des Antitoxingehaltes zu Tage. Zwei andere Pferde, deren eines bereits in dem Stadium des Absinkens des antitoxischen Serumwertes sich befand, gaben nach Pilokarpineinspritzung ebenfalls eine sehr ausgesprochene Steigerung. Da das Pilokarpin bekanntlich eine beträchtliche Leukocytose hervorzurufen vermag, so liegt es in der Tat nahe, das Ergebnis dieser Versuche von Salomonsen und Madsen in diesem Sinne zu interpretieren und also anzunehmen, daß es in der Tat die Vermehrung der weißen Blutkörperchen war, mit welcher die Steigerung des Antitoxingehaltes in Verbindung gebracht werden muß. Allerdings liegen in diesem Falle die Verhältnisse insofern nicht ganz klar und eindeutig, als ja die Versuchstiere bereits große Antitoxinmengen in ihrem Blute und in den Geweben und Gewebsflüssigkeiten enthielten und es daher nicht ganz auszuschließen war, daß etwa nur eine vermehrte Ausspülung bereits vorgebildeter Antitoxine unter dem Einfluß der genannten Gifte stattgefunden habe, nicht aber eine wirkliche Vermehrung ihrer Produktion.

Aus diesem Grunde habe ich daher die folgenden Versuche angestellt. Als Leukocytose erregendes Mittel wurde das zimtsaure Natron in Form des käuflichen Hetols angewendet, das den Tieren (Kaninchen) in Eigelb emulgiert in die Ohrvene eingespritzt wurde. Meist erhielten die Versuchstiere drei solcher Injektionen (zu 2 bis 4 cm^3 einer fünfprozentigen Emulsion): die erste am Tage vor der Infektion mit den Typhusbazillen, die zweite am Tage der Bazilleneinspritzung, die dritte am Tage danach.

Daß die Zimtsäure, welche bekanntlich von Landerer[1] in die Therapie der menschlichen Tuberkulose eingeführt worden ist, in der Tat ein vorzügliches Mittel darstellt, um eine kräftige Hyperleukocytose zu erzeugen, das haben Richter und Spiro[2] unter anderen eingehend dargetan und gezeigt, daß die Vermehrung der weißen Blutkörperchen etwa nach einer Stunde — vom Momente der Injektion an gerechnet — beginnt, in steilem Anstiege nach 3 bis 4 Stunden, seltener erst nach 8 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um dann — bei mittleren Dosen — etwa nach 24 Stunden wieder allmählich zur Norm abzuklingen. Die Vermehrung der Leukocyten war bei den Versuchen der genannten Autoren, welche ebenfalls mit Kaninchen, daneben aber auch mit Hunden und auch am Menschen experimentierten, schon bei einmaliger Injektion eine sehr beträchtliche; die Werte ließen sich jedoch durch Vergrößerung der Dosis oder durch Wiederholung der Hetoleinspritzung noch ganz erheblich steigern, so daß das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen mitunter ganz enorme Werte annahm, wie etwa 1:51, gegenüber dem normalen Verhältnis von etwa 1:500 bis 600.

Wie man sieht, mußte also die Zimtsäure ganz besonders geeignet erscheinen, um den Einfluß der Leukocytose auf die Antikörperproduktion zu studieren. Die in der oben geschilderten Weise behandelten Tiere wurden dann am vierten Tage nach der Typhusinjektion, welche, wie bei den Aleuronatversuchen, intraperitoneal vorgenommen wurde, auf den Agglutiningehalt ihres Serums untersucht und mit den normalen Kontrolltieren, welche keine Zimtsäure erhalten hatten, verglichen. Hiebei ergaben sich nun die folgenden Resultate.

Hetolversuche.

Kaninchen I, 1800 *g*. 7./5., 3^h nachmittags, 2 cm^2 fünfprozentige Hetolaufschwemmung intravenös. 8./5., $10^h\,30^m$ vormittags, 3 cm^3 Hetolemulsion; $11^h\,30^m$, 3 cm^3 Typusbouillon.

Kaninchen II, 1835 *g*. Kontrolle. 8./5., $11^h\,30^m$, 3 cm^3 Typhusbouillon.

[1] Die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Leipzig 1892.

[2] Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. 34, 1894.

Datum	Verdünnung	Hetoltier	Kontrolltier
		I	II
11. 5.	1 : 4	†††	†††
	1 : 8	†††	0
	1 : 16	†††	0
	1 : 32	†††	0
	1 : 64	††	0
12. 5.	1 : 10	†††	†††
	1 : 20	†††	†††
	1 : 40	†††	†††
	1 : 80	†††	†
	1 : 160	†††	0
	1 : 320	†††	0
	1 : 640	††	0
	1 : 1280	0	0

Kaninchen III (*a*), 1810 *g*, » IV (*b*), 2105 *g*, » V (*c*), 2350 *g*: 8./5., 10h 30m vormittags, 3 *cm*³ Hetolemulsion; 11h 30m, 3 *cm*³ Typhusbouillon. 9./5., 10h vormittags, 4 *cm*³ Hetolemulsion.

Kaninchen VI (*a*), 1835 *g*, » VII (*b*), 2060 *g*, » VIII (*c*), 2250 *g*: Kontrollen. 8./5., 11h 30m vormittags, 3 *cm*³ Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Hetoltier			Kontrolltier		
		III	IV	V	VI	VII	VIII
11. 5.	1 : 4	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 8	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 16	†††	†††	†††	†	†	0
	1 : 32	†	†††	0	0	0	0
	1 : 64	0	††	0	0	0	0
12./5.	1 : 10	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	†††	†††	†††	†††	†††	†
	1 : 160	0	†††	†††	0	0	0
	1 : 320	0	†††	0	0	0	0
	1 : 640	0	0	0	0	0	0

Kaninchen IX (*a*), 2115 *g*. 11./5., 4h nachmittags, 2 *cm*³ Hetolemulsion intravenös.

Kaninchen X (*b*), 1525 *g*. 12./5., 10h vormittags, 3 *cm*³ Hetolemulsion intravenös; 3 *cm*³ Typhusbouillon intraperitoneal.

Kaninchen XI (*a*), 2095 *g* } Kontrolle.
» XII (*b*), 1570 *g* }

Datum	Verdünnung	Hetoltier		Kontrolltier	
		IX	X	XI	XII
16./5.	1 : 10	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	†††	†††	†	†††
	1 : 160	†††	†††	0	0
	1 : 320	0	0	0	0

Kaninchen XIII (*a*), 2090 *g* } 15./5., 11h vormittags, 3 *cm*³ Hetolemulsion intravenös. 16./5., 10h vormittags, 3 *cm*³ Hetol intravenös; 3 *cm*³ Typhusbouillon intraperitoneal. 17./5., 10h vormittags, 3 *cm*³ Hetol intravenös.
» XIV (*b*), 2300 *g*
» XV (*c*), 1630 *g*

Kaninchen XVI (*a*), 2050 *g* } Kontrolle. 16./5., 10h vormittags, 3 *cm*³ Typhusbouillon.
» XVII (*b*), 2210 *g*
» XVIII (*c*), 1720 *g*

Datum	Verdünnung	Hetoltier			Kontrolltier		
		XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
19./5.	1 : 4	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 8	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 16	†††	†††	†††	†††	0	††
	1 : 32	†††	†††	†††	†††	0	0
	1 : 64	†††	0	†††	†††	0	0
	1 : 128	0	0	†	0	0	0

Kaninchen XIX (*a*), 1900 *g*
» XX (*b*), 2380 *g*
18./5., 3 cm^3 Hetolemulsion intravenös. 19./5., 10h vormittags, 3 cm^3 Hetol; 11h vormittags, 3 cm^3 Typhusbouillon intraperitoneal. 20./5., 10h vormittags, 2 cm^3 Hetolemulsion.

Kaninchen XXI (*a*), 1890 *g*
» XXII (*b*), 2415 *g*
Kontrolle. 19./5., 11h vormittags, 3 *cm* Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Hetoltier		Kontrolltier	
		XIX	XX	XXI	XXII
23./5.	1 : 10	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	††	†††	††	†††
	1 : 160	0	†††	0	0
	1 : 360	0	0	0	0

Kaninchen XXIII (*a*), 2039 *g*
» XXIV (*b*), 1940 *g*
» XXV (*c*), 1260 *g*
20./5., 10h vormittags, 3 cm^3 Hetol; 21./5., 9h vormittags, 3 cm^3 Hetol; 11h vormittags, 3 cm^3 Typhusbouillon. 22./5., 3 cm^3 Hetol.

Kaninchen XXVI (*a*), 2050 *g*
» XXVII (*b*), 1910 *g*
» XXVIII (*c*), 1315 *g*
Kontrolle. 21./5., 11h vormittags, 3 cm^3 Typhusbouillon.

Datum	Verdünnung	Hetoltier			Kontrolltier		
		XXIII	XXIV	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII
24./5.	1 : 10	†††	††††	†††	†††	†††	†††
	1 : 20	†††	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 40	0	†††	†††	†††	†††	†††
	1 : 80	0	†††	†††	0	0	0
	1 : 160	0	0	†††	0	0	0
	1 : 320	0	0	0	0	0	0

Hetolversuche (Übersichtstabelle).

$H > C$	$H = C$	$H > C$
$H > C$	$H = C$	
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		
$H > C$		

Mittleres Verhältnis $\frac{H}{C}$

$$\frac{H}{C} = 3 \cdot 1$$

Fassen wir das Ergebnis dieser Experimente an der Hand der vorstehenden Übersichtstabelle nochmals kurz zusammen, so können wir also sagen, daß unter 14 Versuchen elfmal eine sehr deutliche Steigerung der Agglutininproduktion unter dem Einfluß der Zimtsäurebehandlung beobachtet werden konnte, daß dagegen nur dreimal keine Vermehrung zu konstatieren war. Im Durchschnitt hatten hiebei die Hetoltiere ungefähr dreimal so viel Agglutinin produziert als die Kontrolltiere.

Die künstliche Erzeugung einer Hyperleukocytose durch intravenöse Hetoleinspritzung vermag also in der Tat auf die Entstehung der Agglutinine einen begünstigenden und beschleunigenden Einfluß zu nehmen und es fragt sich hiebei nur noch, auf welche Weise derselbe wohl zu stande kommt.

Da es sich nach den Untersuchungen von Richter und Spiro bei der Zimtsäureleukocytose um eine wirkliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen handelt, als deren Sitz die lymphoiden Organe, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, angesehen werden müssen, da ferner gerade diese genannten Organe es sind, welche für die Produktion der Antikörper nachweisbar in erster Linie in Betracht kommen, so liegt es nahe, sich den Zusammenhang der Leukocytoseerregung mit der gesteigerten Antikörperproduktion in folgender Weise zurecht zu legen:

Die Leukocytose erzeugenden Substanzen üben einen Reiz auf die blutbereitenden Organe aus, welcher sich in der Tat schon dem bloßen Auge oft durch eine Schwellung und Rötung

des Darmes und der Milz, ja einer echten Hyperplasie der Milz mit Vermehrung der Malpighi'schen Körperchen, Vergrößerung der Follikel kundgibt (Richter und Spiro). Dieser Reizzustand führt nun einerseits zu einer gesteigerten funktionellen Leistung der betreffenden Organe, d. i. zu einer gesteigerten Antikörperproduktion, andrerseits zu einer Vermehrung der lymphoiden Zellelemente und zu einer vermehrten Ausfuhr der in überschüssiger Menge entstandenen Leukocyten aus ihren Bildungsstätten in das Blut, wobei dieselben den chemotaktischen Kräften Folge leisten, welche von den in den Säften zirkulierenden Giftstoffen (Pilokarpin oder Zimtsäure etc.) ausgehen. Nach dieser Auffassung wären somit Hyperleukocytose und die gesteigerte Produktion der Antikörper nur zwei koordinierte Phänomene, nämlich im wesentlichen nur die Folge eines Reizzustandes in den lymphoiden Organen. Daß übrigens daneben noch andere Deutungen möglich sind, soll damit nicht geleugnet sein.

Es ist zweifellos, daß die beträchtliche Steigerung der Antikörperproduktion, die unter dem Einfluß der Hetolbehandlung eintritt — falls sie sich auch beim Menschen nachweisen lassen sollte — von großer therapeutischer Bedeutung sein muß oder wenigstens sein kann, und wir können uns daher auch von diesem Gesichtspunkte aus den Ausführungen von Hahn[1] vollkommen anschließen, der es bedauert, daß die Landerer'sche Methode bis jetzt noch keine eingehendere Nachprüfung gefunden hat.

[1] Handbuch von Kolle-Wassermann, Bd. IV.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. V. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit der durch den Magneten ablenkbaren und nicht ablenkbaren Radiumstrahlen

von

Dr. **Alfred Exner,**

Assistent an der II. chirurgischen Klinik in Wien.

(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Mai 1904.)

Durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Zeit wurden die Wirkungen der Radiumstrahlen auf Gewebe näher bekannt. Bereits Becquerel zeigte, daß die Radiumstrahlen keine einheitliche Strahlengattung darstellen, sondern in physikalisch differenzierbare Strahlenarten zerfallen. So lernte man bald Strahlen mit größerer und geringerer Penetrationskraft kennen und es zeigte sich, daß ein großer Teil der Radiumstrahlen durch einen Magneten ablenkbar sei, während andre Strahlen vom Magneten unbeeinflußt bleiben.

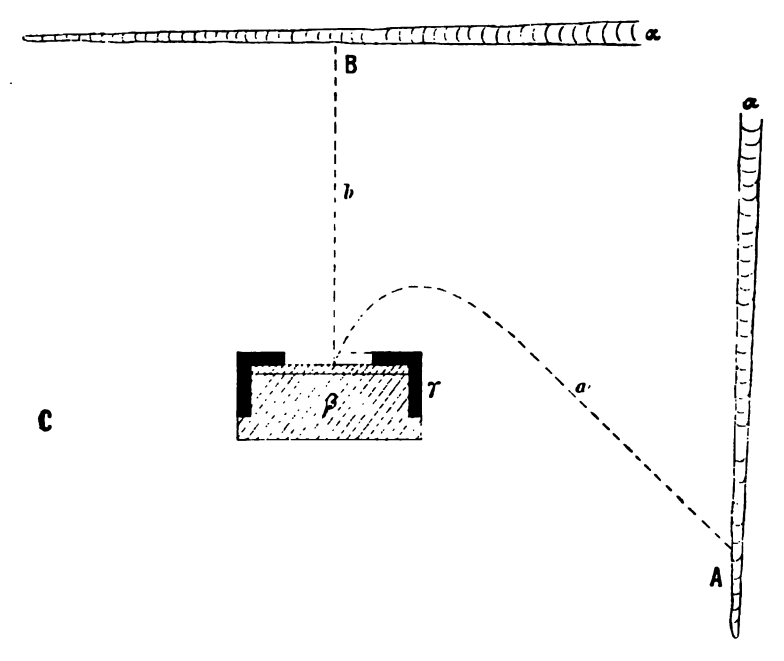
Die ablenkbaren β-Strahlen und die nicht ablenkbaren γ-Strahlen besitzen eine hohe Penetrationskraft, während das Durchdringungsvermögen der α-Strahlen nur sehr gering ist.

Da man bei der Anwendung des Radiums im allgemeinen mit dem Gemisch dieser Strahlengattungen arbeitet, so ist es unbekannt, ob die biologischen Wirkungen des Radiums auf der Anwesenheit der ablenkbaren oder nicht ablenkbaren Strahlen beruhen.

Zur Klärung dieser Frage stellte ich folgenden Versuch an. 50 *mg* Radiumbromid (bezogen von der Braunschweiger

Chininfabrik) wurden zwischen den Polen eines großen, ringförmigen Elektromagneten von einer Feldstärke von zirka 5000 (C. G. S.) fixiert. Das Radium war in einer Kapsel untergebracht, die nur an einer Stelle offen, bloß hier den Durchtritt der Strahlen gestattete.

Die Versuchsanordnung ist aus der Zeichnung leicht zu entnehmen. Die Pole des Magneten befinden sich vor und



Zeichenerklärung:

α Mäuseschwänze.
β Ebonitpflock.
γ Metallhülse.
a Ablenkbare Strahlen.
b Unablenkbare Strahlen.
Oberhalb von *b* liegt das Radium.

hinter der Ebene des Papiers. Durch das Glimmerblatt treten die Strahlen aus, während die Metallkapsel und der Ebonitpflock nur einen geringen Teil der Strahlen passieren läßt. Im verdunkelten Zimmer überzeugte ich mich mit Hilfe des Fluoreszenzschirmes, daß dieser Anteil nicht wahrnehmbar sei.

Wird bei dieser Versuchsanordnung der Magnet eingeschaltet, so beginnt der Schirm bei *A* intensiv zu leuchten, es treffen ihn also die abgelenkten Radiumstrahlen und jene Strahlen, die die Kapsel zu durchdringen vermögen; daß diese zweite Komponente wenigstens mit Hilfe des Fluoreszenzschirmes nicht nachweisbar ist, wurde bereits erwähnt, so daß die überwiegende Mehrheit aus ablenkbaren Strahlen besteht. Bei *B* werden, nach Einschaltung des Magnetes, die nicht ablenkbaren Strahlen den Leuchtschirm treffen und außerdem wird auch ein Teil der ablenkbaren Strahlen dorthin gelangen, die vor Einschaltung des Magnetes gegen *C* gerichtet waren; auch hier wird diese zweite Komponente nur klein sein. Bei der bestehenden Versuchsanordnung gelingt es also nicht, die ablenkbaren Strahlen von den andern vollkommen zu trennen, doch ist an den beiden Punkten *A* und *B* je eine Strahlengattung bedeutend überwiegend.

Eine vollkommene Scheidung der beiden Strahlenarten wäre mit Hilfe von zwei übereinandergestellten Blenden vielleicht möglich, doch wäre bei einer derartigen Versuchsanordnung die notwendige Bestrahlungszeit zu lang, um mit den gegebenen Mitteln zu einem Resultat zu kommen.

Die Entfernung zwischen dem Radium und den zu bestrahlenden Gegenständen bei *A* und *B* betrug 3 *cm*, ich wählte diesen großen Abstand, weil dadurch die Trennung der Strahlengattungen naturgemäß eine vollkommenere wird.

Zur Bestrahlung wählte ich Mäuseschwänze, da es nach Fixierung der Tiere leicht möglich war, die langen Schwänze in die gewünschte Stellung zu bringen (siehe die Abbildung). Bei der Entfernung von 3 *cm* zwischen der Strahlungsquelle und den bestrahlten Stellen war es notwendig, zur Erzeugung von stärkern Veränderungen lange Zeit zu bestrahlen, eine aproximative Rechnung ließ einen Zeitraum von 16 Stunden notwendig erscheinen.

Es wurden in der geschilderten Weise zwei annähernd gleich große, weiße Mäuse 18 Stunden und 40 Minuten bestrahlt. Nach Beendigung des Versuches erholten sich die Tiere sehr rasch und blieben vollkommen gesund. 15 Tage nach der Bestrahlung zeigte sich an den Schwänzen beider

Tiere entsprechend der circumscripten bestrahlten Stelle an der Unterseite eine leichte Rötung, die Haare waren nicht gelockert. Nach weitern 5 Tagen hatte sich bei beiden Tieren eine flache Ulceration gebildet, die Haare waren zum Teile bereits ausgefallen, zum Teile folgten sie einem schwachen Zuge, makroskopisch ließ sich kein Unterschied in den Veränderungen nachweisen. 20 Tage nach der Bestrahlung wurden die Tiere getötet und die bestrahlten Partien zur histologischen Untersuchung fixiert. Mikroskopisch ließen sich qualitativ zwischen den beiden Präparaten keine Unterschiede nachweisen, doch waren die Veränderungen an dem Präparate, das der Wirkung der abgelenkten Strahlen ausgesetzt gewesen war, quantitativ etwas geringer, d. h. die Ulceration war etwas weniger tief und der Haarausfall nicht so weit vorgeschritten.

Ein zweiter, analoger Versuch ergab das gleiche Resultat. Kontrollversuche zeigten, daß die Ulcerationen auf die Wirkung der Radiumstrahlen zurückzuführen sei.

Das Ergebnis dieser Versuche war demnach, daß die Wirkung der durch den Magneten ablenkbaren Radiumstrahlen auf die Haut annähernd gleich ist der Wirkung der nicht ablenkbaren. Diese Tatsache hat wohl einiges Interesse, da es ja bekannt ist, daß der größte Teil der Radiumstrahlen durch den Magneten ablenkbar und nur ein kleiner Teil nicht ablenkbar ist, trotzdem verursachen beide Komponenten annähernd die gleichen Hautveränderungen.

Byloff K., Ein Beitrag zur Kenntnis der Rattentrypanosomen.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 111—138.

Rattentrypanosomen, ein Beitrag zur Kenntnis derselben.
Byloff K., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 111—138.

Trypanosomen der Ratten, ein Beitrag zur Kenntnis derselben.
Byloff K., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 111—138.

Unger L., Untersuchungen über die Morphologie und Faserung des Reptiliengehirns.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 141—160.

Morphologie und Faserung des Reptiliengehirns, Untersuchungen über die —.
Unger L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 141—160.

Faserung und Morphologie des Reptiliengehirns, Untersuchungen über die —.
Unger L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 141—160.

Reptiliengehirn, Untersuchungen über die Morphologie und Faserung desselben.
Unger L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 141—160.

Müller P. Th., Über den Einfluß lokaler und allgemeiner Leukocytose auf die Produktion der Antikörper.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 163—181.

Antikörper, Einfluß der Leukocytose auf deren Produktion.
Müller P. Th., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 163—181.

Leukocytose, Einfluß auf die Produktion der Antikörper.
Müller P. Th., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 163—181.

Exner A., Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit der durch den Magneten ablenkbaren und nicht ablenkbaren Radiumstrahlen.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 185—188.

Radiumstrahlen, biologische Wirksamkeit der ablenkbaren und nicht ablenkbaren.
Exner A., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 185—188.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. VI. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens

von

Dr. **L. Réthi,**

Privatdozent für Laryngologie und Rhinologie an der k. k. Universität in Wien.

Aus dem physiologischen Institute der k. k. Universität in Wien.

(Mit 1 Tafel.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1904.)

In den »Untersuchungen über die Innervation der Gaumendrüsen«[1] habe ich die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen veröffentlicht, die sich mit dem Ursprung und peripheren Verlauf der sekretorischen Nerven des weichen Gaumens beschäftigten. Es zeigte sich, daß man am weichen Gaumen Sekretion sowohl durch lokale Reizung desselben mit Induktionsströmen als auch durch Nervenreizung bekommt, und zwar einerseits durch Reizung des N. facialis und andrerseits des N. sympathicus. Es erfolgt Sekretion bei Reizung des Facialisstammes innerhalb der Schädelhöhle; die in demselben enthaltenen sekretorischen Fasern können durch den N. petrosus superficialis major in den N. vidianus verfolgt werden. Man bekommt aber Sekretion auch, wenn man den Halssympathicus, sowie das oberste und unterste Halsganglion reizt. Die Sympathicusfasern lassen sich durch die Bulla in die Paukenhöhle und durch den N. petrosus profundus major ebenfalls in den N. vidianus verfolgen.

---

[1] L. Réthi: Diese Sitzungsber. Oktober 1903.

Diese beiden verschiedenen, bisher voneinander getrennt verlaufenden sekretorischen Nervenfasern des weichen Gaumens, die des N. facialis und des N. sympathicus, vereinigen sich im N. vidianus und verlaufen von nun an gemeinsam durch das G. spheno-palatinum in die Nn. palatini und gelangen durch diese zu den Drüsen des weichen Gaumens.

Erwähnt soll noch werden, daß die hinteren Partien des Velum ihre sekretorischen Sympathicusfasern in manchen Fällen nicht durch den Paukenhöhlenast und weiterhin durch den zweiten Trigeminusast zugeleitet bekommen, sondern durch den R. pharyngeus vagi. Die Art der Sekretion war bei Reizung der beiden Fasergattungen verschieden. Bei Reizung der Facialisfasern kamen die Sekrettröpfchen nach ein bis zwei Sekunden zum Vorschein, bei Sympathicusreizung dagegen trat die Sekretion erst nach etwa 15 Sekunden auf und dauerte ungefähr zwei Minuten hindurch.

Es handelte sich nun bei den vorliegenden Untersuchungen darum, die Kerne dieser Sekretionsnerven aufzusuchen, die des N. facialis einerseits und des N. sympathicus andrerseits.

Während ich die Untersuchungen über die lokale und Nervenreizung an Hunden und Kaninchen, größtenteils allerdings an Katzen vorgenommen habe, beziehen sich die vorliegenden Untersuchungen ausschließlich auf Katzen. Die Beobachtung des Sekretionsvorganges am Velum ist bei der Katze wegen der großen Mundöffnung und des kurzen Unterkiefers leicht; überdies eignet sich diese Tiergattung besser für so eingreifende Operationen, wie sie hier nötig waren. In der Regel benützte ich nicht zu alte mittelgroße Tiere, doch zeigte sich nicht selten, daß der Sekretionsvorgang einmal bei ganz jungen und ein anderes Mal bei alten Tieren besser beobachtet werden konnte.

Die Tiere wurden narkotisiert und behufs Einleitung der künstlichen Atmung oft tracheotomiert. Die Reizung war insbesondere innerhalb der Schädelhöhle eine unipolare, bei der Reizung des Rückenmarkes dagegen bediente ich mich der Doppelelektrode.

Zur Beobachtung des Sekretionsvorganges genügte es, die Schleimhaut des weichen Gaumens mit Baumwolle gut abzutrocknen, so daß das Erscheinen der Sekrettröpfchen gut verfolgt werden konnte.

I. Der sekretorische Facialiskern.

In der Bauchlage des Tieres wurde die Medulla oblongata bloßgelegt und die einzelnen Stellen derselben mit der Elektrode abgetastet. In der Annahme, daß die im Facialisstamm nachgewiesenen sekretorischen Fasern im Facialiskern oder in der nächsten Umgebung desselben entspringen dürften, wurde von vornherein dieser Gegend die Hauptaufmerksamkeit zugewendet. Der Boden der Rautengrube wurde von hinten nach vorne fortschreitend durch die aufgesetzte oder mäßig tief eingesenkte Elektrode gereizt; es war deutliche Kontraktion im Hypoglossus-, Glossopharyngeus- und Vagusgebiet vorhanden und etwa 6 *mm* vom Calamus scriptorius nach vorne und ungefähr 2 *mm* von der Mittellinie entfernt (*f* in der Tafel) bekam ich nebst Kontraktion im Facialisgebiet deutliche Sekretion auf derselben Velumseite scharf abgegrenzt in der Mittellinie gegen die andere Seite. Bei starken Strömen zeigte sich Sekret auch auf der anderen Gaumenhälfte, jedoch in geringerer Menge als auf der Seite, auf welcher gereizt wurde; möglicherweise handelte es sich hiebei um Stromschleifen. Die Stelle, von der bei den schwächsten verwendeten Strömen Sekretion erzielt werden konnte, ist etwas über 1 mm^2 groß Durchtrennung der Medulla oblongata in der Medianlinie änderte nichts an der Sekretion. In der Umgebung dieser Stelle, auch bei Abtastung nach vorne und außen war keine Sekretion zu erzielen. Bei Annäherung an den Abgang des Facialisstammes kam wieder Sekret zum Vorschein. Es ist also ausgeschlossen, daß es sich bei Reizung der 1 mm^2 großen Stelle um Stromschleifen auf den Facialisstamm hätte handeln können. Somit lag der sekretorische Facialiskern für die Drüsen des weichen Gaumens vor. Wie bei Reizung des Facialisstammes (s. oben), kam auch hier das Sekret nach ein bis zwei Sekunden zum Vorschein. Die Tröpfchen vereinigten sich allmählich zu

einer kontinuierlichen Sekretschichte und der Sekretionsvorgang konnte mehrere Male hintereinander beobachtet werden.

II. Der sekretorische Sympathicuskern.

In einer weiteren Reihe von Versuchen handelte es sich darum, den Kern der im Halssympathicus verlaufenden sekretorischen Nervenfasern festzustellen. Bei den narkotisierten und in der Regel tracheotomierten Tieren wurde der Wirbelkanal in großer Ausdehnung eröffnet und das Brustmark sowie das Halsmark bis zum zweiten Halswirbel hinauf freigelegt. Dann wurde das Brustmark in der Höhe des siebenten Brustwirbels quer durchschnitten und die Querschnitte gereizt; doch ergab weder Reizung des unteren noch des oberen Querschnittes Sekretion am Gaumen; in der Höhe des fünften bis sechsten Brustwirbels jedoch *(s)* bekam man Sekretion bei elektrischer Reizung des oberen Querschnittes, und zwar kam das Sekret nicht gleich nach der Reizung zum Vorschein, sondern, wie seinerzeit[1] bei Sympathicusreizung beschrieben und oben erwähnt, erst nach etwa 15 und mehr Sekunden und dauerte ungefähr zwei Minuten hindurch. Die Tröpfchen wurden allmählich größer und floßen dann zusammen. Beim Wegwischen des Sekretes traten innerhalb zwei Minuten immer wieder neue Tröpfchen auf. Ich habe seinerzeit schon darauf hingewiesen, daß die lange Nachwirkung zu Täuschungen Anlaß geben kann, daher Vorsicht notwendig sei. Wiederholte Reizungen hatten denselben Erfolg. Allerdings war die Beobachtung nicht so leicht und bequem, wie bei Reizung des Halssympathicus, weil die Tiere oft rasch zu Grunde gingen.

Zumeist war Sekretion nur auf der gereizten Seite vorhanden, mitunter trat jedoch Sekret, wenn auch in geringer Menge, auf der anderen Velumhälfte auf. Bei längerem Zuwarten zeigte sich wohl regelmäßig Sekret auch auf der anderen Seite, doch deutete die lange Pause zwischen Reizung und Auftreten der Sekretion auf die spontane Natur derselben hin. Auch kam Sekret nach wiederholtem Abtrocknen der Schleimhäute, selbst wenn keine Reizung erfolgte, nach längerer Zeit

[1] L. c.

stets symmetrisch auf beiden Seiten des Velum zum Vorschein.

Die Pupille, die ich bei Reizung des Halssympathicus stets mitbeobachtete, erweiterte sich bei Reizung des Rückenmarkes nicht.

Um zu sehen, ob es sich nicht etwa um einen reflektorischen Vorgang handle, wurde vor der Reizung des Brustmarkes das Halsmark in der Höhe des zweiten bis dritten Halswirbels quer durchschnitten, doch war der Effekt derselbe und es trat nach wie vor Sekretion auf.

Bei Verlegung des Querschnittes durch das Brustmark hinauf, kopfwärts, ergab Reizung desselben bis zur Höhe des zweiten Brustwirbels Sekretion. In dieser Höhe und darüber hinaus ergab Reizung keine Sekretion mehr, wohl aber trat sie auf, wenn der Halsstrang des N. sympathicus elektrisch gereizt wurde.

Bei anderen Tieren habe ich das Brustmark in der Höhe des zweiten Brustwirbels quer durchschnitten und solche Querschnitte kaudalwärts bis zum sechsten bis siebenten Brustwirbel angelegt; es stellte sich jedoch bei Reizung dieser Querschnitte keine Sekretion am Velum ein, wohl aber bei Reizung des Halssympathicus.

Es mußte also angenommen werden, daß die sekretorischen Fasern des Sympathicuskerns das Rückenmark in der Höhe des ersten bis zweiten Brustwirbels verlassen und sich in den Grenzstrang einsenken.

Nun wäre es aber möglich, daß von oben, vom Halsmark her, auch sekretorische Fasern nach unten verlaufen um, dann in den Halssympathicus überzugehen. Ich habe daher das Halsmark in der Höhe des zweiten bis dritten Halswirbels quer durchschnitten und den kaudalen Querschnitt gereizt, jedoch ohne Effekt. Die Querschnitte wurden dann allmählich weiter, bis zur Höhe des zweiten bis dritten Brustwirbels, angelegt, doch ergab Reizung dieser Querschnitte keine Sekretion am Gaumen, während solche bei Reizung des Halssympathicus prompt auftrat. Nur in der Höhe des ersten Brustwirbels etwa trat auf starke Ströme Sekretion auf, das heißt es handelte sich um Stromschleifen auf die in der Höhe des zweiten Brust-

wirbels noch im Brustmark vorhandenen sekretorischen Sympathicusfasern.

Bemerken will ich noch, daß ich bei Reizung des Halssympathicus — wie seinerzeit[1] erwähnt — zuweilen mehr oder weniger deutliche Rötung des weichen Gaumens auf der gereizten Seite beobachtet habe, das heißt, daß die Vasodilatatoren desselben mitunter denselben Verlauf haben, wie die sekretorischen Fasern. Dies würde den Angaben von Dastre und Morat[2] entsprechen, die gezeigt haben, daß der N. sympathicus Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren enthält. Doch geben sie nur von den Vasoconstrictoren an, daß sie mit dem zweiten bis fünften Dorsalnerven aus dem Rückenmark kommen und durch die Rami communicantes zum Grenzstrang des N. sympathicus gehen; dieselben verlaufen dann bis zum G. cervicale supremum und senken sich, wie auch Langley[3] angibt, durch Vermittlung des Plexus caroticus und intercarotideus in den N. trigeminus ein. Über die Vasodilatatoren liegen aber derlei Angaben nicht vor und in der Tat konnte ich in keinem meiner Versuche Rötung des weichen Gaumens bei Reizung des Brust- oder Halsmarkes beobachten.

Demnach liegt der Kern der im Facialisstamm enthaltenen sekretorischen Fasern des weichen Gaumens unter der Rautengrube, und zwar für jede Seite je ein Kern, während der Kern der im Halsstrang des N. sympathicus verlaufenden Nervenfasern für die Drüsen des weichen Gaumens in der Höhe des fünften bis sechsten Brustwirbels beiderseits von der Mittellinie liegt. Die Kerne liegen hier sowohl wie in der Medulla oblongata der Medianebene ziemlich nahe; möglicherweise gibt es auch Fälle, in denen wenige sekretorische Fasern ihren Ursprung im Kern der gegenüberliegenden Seite haben.

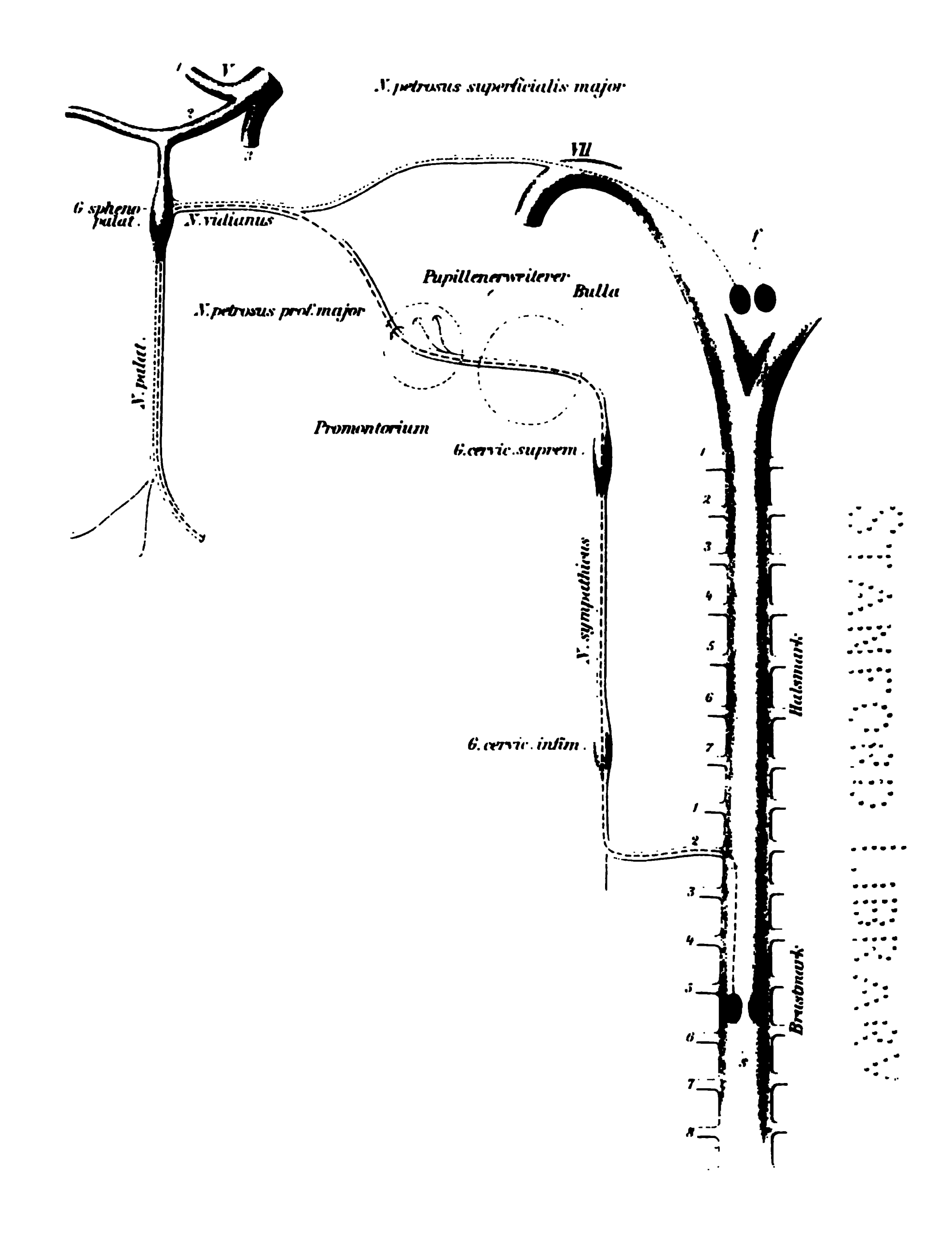
Der Kern, Ursprung und periphere Verlauf der sekretorischen Drüsennerven des weichen Gaumens stellt sich demnach

[1] L. c.

[2] Dastre und Morat: Le système grand sympathique. Bull. scient. du Dep. du Nord. 2. Serie, 1880, Nr. 7.

[3] Langley: The sympathetic and other related systems of nerves. Im Text book of Physiologie von Schäffer, 1900, 2. Bd.

folgendermaßen dar: In der Höhe des fünften bis sechsten Brustwirbels liegt je ein sekretorischer Kern für den weichen Gaumen. Von diesen Kernen beiderseits von der Mittellinie ziehen die Fasern durch das Brustmark nach oben bis zum ersten und zweiten Brustwirbel, verlassen dasselbe mit den Rami communicantes, senken sich in den Halsstrang des N. sympathicus ein, durchsetzen die Halsganglien, treten mit den Erweiterern der Pupille in die Paukenhöhle ein, ziehen über das Promontorium, hier bereits von den letzteren getrennt, weiter und erreichen das Ganglion spheno-palatinum. In manchen Fällen gehen einige dieser sekretorischen Fasern, nämlich die für die hinteren Partien des Velum in den R. pharyngeus vagi über und in diesem, zugleich mit den motorischen Fasern des M. levator palati mollis zu ihrem Endziele. Ein zweiter unter der Rautengrube beiderseits von der Mittellinie liegender sekretorischer Kern sendet seine Fasern mit dem Facialisstamm durch das Knie desselben und den N. petrosus superficialis major ebenfalls zum Ganglion sphenopalatinum; von hier ziehen dieselben vereint mit den sekretorischen Sympathicusfasern in die Nn. palatini, welche sie zu den Drüsen des weichen Gaumens geleiten.



Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.

Über die Funktion der Epithelkörperchen

(I. Mitteilung)

von

Dr. **Friedrich Pineles,**

Privatdozent für interne Medizin an der Wiener Universität.

Aus dem physiologischen Institut der Universität in Wien.

Mit Unterstützung der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften.

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Juni 1904.)

Unsere Kenntnisse von der physiologischen Funktion der Schilddrüse verdanken wir der klinischen und experimentellen Forschung der letzten zwei Jahrzehnte; die nach Entfernung der Schilddrüse beim Menschen und bei Tieren beobachteten Erscheinungen haben im Verein mit den Ergebnissen chemischer Untersuchungen dazu beigetragen, näheren Einblick in den verwickelten Mechanismus dieses rätselhaften Organs zu gewähren.

Bei diesen Forschungen bereitete die Vielseitigkeit der Funktion der Schilddrüse die größten Schwierigkeiten. Der Ausfall der Drüse wurde mit den verschiedensten Störungen, wie Tetanie, chronische Kachexie, Idiotie, Hemmung des Knochenwachstums in Zusammenhang gebracht. Hier hat das Studium der Anatomie, Entwicklungsgeschichte und Physiologie der branchiogenen Organe unsere Anschauungen zu erweitern gesucht. Der schwedische Anatom Ivar Sandström[1] beschrieb im Jahre 1880 eigentümliche Nebendrüsen der Schilddrüse, die er als »Glandulae parathyreoideae« bezeichnete. Er fand sie

[1] Upsala läkareförен. förhandl. XV. 1880, p. 441.

beim Menschen an der hinteren Fläche der Schilddrüse — meist in der Zahl von 4 Organen; bei verschiedenen Säugetieren (Hund, Katze, Kaninchen, Pferd und Ochs) sollte jederseits ein solches Drüschen entweder in der Kapsel der Schilddrüse eingebettet oder in einiger Entfernung vom Hauptorgan liegend, nachweisbar sein. A. Kohn[1] in Prag hat dann im Jahre 1895 bei der Katze, beim Hund und beim Kaninchen eine Nebendrüse innerhalb jedes Seitenlappens der Schilddrüse entdeckt und die Zusammengehörigkeit aller dieser Nebenorgane mit großer Klarheit nachgewiesen.

Schon die histologische Eigenart dieser Drüsen, die sie deutlich vom Schilddrüsengewebe unterschied, veranlaßte A. Kohn, ihnen den Namen »Epithelkörperchen« beizulegen. Auf die Ergebnisse der anatomischen Untersuchungen fußend, studierten Gley[2], Moussu[3], Vassale und Generali[4], Welsh[5] und andere die physiologische Funktion dieser Organe. Manche Autoren, am überzeugendsten Vassale und Generali, vertraten die Ansicht, daß die akuten, tödlichen Erscheinungen nach Entfernung der Schilddrüse dem Ausfalle der an dieser haftenden oder in ihr eingeschlossenen Epithelkörperchen zuzuschreiben sind, während die chronischen Symptome der Kachexie dem Wegfall der Schilddrüsensubstanz ihre Entstehung verdanken.

Schon seit mehreren Jahren mit dem Studium der Drüsen mit »innerer« Sekretion beschäftigt,[6] habe ich im Anschluß an das klinische Krankheitsbild der »Thyreoaplasie«[7] Veranlassung genommen, in zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen der Frage nach der Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen näher zu treten. Spezielle Gründe bewogen mich, bei diesen Forschungen insbesondere

---

[1] Archiv für mikroskop. Anat. 1895, Bd. 44 und 1897, Bd. 48.

[2] Comptes rendus de la Société de Biologie 1891, 92, 93, 96, 97.

[3] Comptes rendus de la Société de Biologie 1892, 93, 97, 98, 99.

[4] Rivista di patologia nervosa e ment. 1896, Vol. I.

[5] Journal of Pathologie and Bacteriologie 1898.

[6] Sammlung klin. Vorträge, begründet von R. v. Volkmann, Leipzig 1899, Nr. 242.

[7] Wiener klin. Wochenschr. 1902, Nr. 43.

der Bedeutung der Epithelkörperchen meine Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Vor allem lagen viele, einander widersprechende Angaben vor. Während einige Autoren für die hohe Bedeutung der Epithelkörperchen eintraten, lehnten andere diese Anschauungen rundweg ab. Viele Arbeiten ließen genauere mikroskopische Kontrolluntersuchungen der beim Versuche exzidierten Organe und der zurückgebliebenen Schilddrüsenreste vermissen. Diese Mangelhaftigkeit fiel um so schwerer ins Gewicht, als es sich doch bei der relativen Kleinheit der Epithelkörperchen um eine peinliche Exaktheit der Experimente handeln mußte. Auffallend war ferner der Umstand, daß viele Autoren die bei der isolierten Entfernung der Epithelkörperchen notwendige Verletzung der Schilddrüse bei der Deutung der Versuchsergebnisse gar nicht berücksichtigten.

Als Lücke in den bisherigen Arbeiten empfand ich auch den Umstand, daß bei Affen die Herausnahme der Epithelkörper — sieht man von den spärlichen Experimenten von Capobianco und Mazzioti[1] ab — noch nicht versucht worden war. Und gerade diese Tierspezies erschien mir aus Gründen, die im folgenden des näheren erläutert werden, zur Lösung verschiedener Fragen sehr geeignet.

Zur Zeit, als ich die Versuche begann, war die Zahl der in der deutschen Literatur enthaltenen Arbeiten, die sich mit der physiologischen Bedeutung der Epithelkörper befaßten, eine sehr geringe. Hofmeister[2] sah bei einem jungen Kaninchen, dem er die Schilddrüse samt den Epithelkörperchen exstirpiert hatte, eine akute, tödliche Tetanie. Blumreich und Jakoby[3] waren hingegen auf Grund von Experimenten an Kaninchen zu vollkommen negativen Resultaten gelangt. Biedl[4] hatte wieder einige positive Ergebnisse zu verzeichnen.

Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen wurden mit Unterstützung der hohen kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien im hiesigen physiologischen Institute aus-

[1] Giorn. internazion. delle sc. mediche 1897.
[2] Beiträge zur klin. Chirurgie, herausgegeben von Bruns. 11. Bd., 1894.
[3] Pflüger's Archiv Bd. 64, 1896 und Berl. klin. Wochenschr. 1896.
[4] Wiener klin. Wochenschr. 1901, p. 1278.

geführt, wofür ich Herrn Hofrat Sigmund Exner meinen besten Dank sage. Ebenso bin ich Herrn Professor Alois Kreidl, der mich bei meinen Experimenten in der zuvorkommendsten Weise unterstützte, zu großem Danke verpflichtet.

Versuche an Affen.

Den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen bildeten Experimente an Affen, wobei mich folgende Überlegung leitete. Stellt man die in der Literatur beschriebenen Folgen der Thyreoidektomie bei Tieren zusammen, so erscheint die Tatsache auffallend, daß bei Affen die Ausfallserscheinungen einen von den anderen Tieren abweichenden Charakter besitzen.

Affen erkranken zuerst an einer sich über Wochen und selbst Monate erstreckenden Tetanie, die allmählich in allgemeine Kachexie übergeht, der die Tiere schließlich erliegen. Das bei Katzen und Hunden meist auf einige Tage zusammengedrängte Krankheitsbild erscheint also beim Affen in die Länge gezogen; zuerst beherrscht die Tetanie das Bild, während später die allgemeine Kachexie mehr in den Vordergrund tritt. Wegen der längeren Dauer der Krankheit und wegen des mehr getrennten Auftretens der Tetanie und Kachexie bildet daher der Affe das günstigste Versuchsobjekt, um zu entscheiden, inwieweit der Ausfall der Schilddrüse einerseits und der Epithelkörperchen andrerseits an der Entstehung beider Symptomenkomplexe partizipiert. Auch bot sich hier die günstige Gelegenheit dar, eine mehr chronische Form der Tetanie zu verfolgen.

Vorerst war es am Platze, an einigen Affen (Macacus Rhesus und Hamadryas) eine genaue anatomische und mikroskopische Untersuchung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen vorzunehmen. Sie ergab folgendes Resultat: die Affen besitzen — wie viele Pflanzenfresser — zwei seitliche Schilddrüsenlappen, die durch einen deutlich ausgebildeten Isthmus miteinander verbunden sind. Im Isthmus findet sich normal ausgebildetes Schilddrüsengewebe vor. Die beiden Schilddrüsenlappen sind verhältnismäßig klein und liegen mit ihrer inneren Fläche dem Kehlkopf und der Luftröhre an. Auf der lateralen Fläche jedes Schilddrüsenlappens

liegt ein äußeres ungefähr roggenkorngroßes Epithelkörperchen, das, gewöhnlich in das Schilddrüsenparenchym eingebettet, von der Kapsel der Schilddrüse überkleidet wird. Es sticht durch einen gelblichbraunen oder gelblichweißen Farbenton deutlich von dem rötlichbraunen Ton der Schilddrüse ab. In seltenen Fällen liegt es am oberen oder unteren Pole der Schilddrüse, wobei es aus derselben hervorragt. Zerlegt man einen Schilddrüsenlappen in horizontaler Richtung vom oralen Pole aus auf Serienschnitte, so stößt man meist zuerst auf das innere, äußerst kleine Epithelkörperchen. Es zeigt denselben histologischen Bau wie das äußere und ist durch eine Bindegewebskapsel vom umgebenden Schilddrüsengewebe scharf getrennt. Auf mehr kaudalwärts gelegenen Schnitten rückt es gegen die innere Fläche der Schilddrüse und erreicht sie manchmal; in dieser Höhe tritt schon das viel größere äußere Epithelkörperchen auf, so daß man gewöhnlich auf mehreren Horizontalschnitten beide Epithelkörper nebeneinder liegen sieht. Die meist etwas höhere Lage des inneren Epithelkörpers hat der Affe mit der Katze gemeinsam; dagegen konnte niemals — im Gegensatz zur Katze — das innere Epithelkörperchen an der inneren Fläche der Schilddrüse makroskopisch erkannt werden. In einem Falle fanden sich zwei nebeneinanderliegende innere Epithelkörperchen, sonst waren immer jederseits je ein äußeres und ein inneres auffindbar. Im Isthmus und an der Karotis wurde ein mit dem Bau des Epithelkörpers übereinstimmendes Organ stets vermißt. Aus diesen histologischen Untersuchungen ging jedenfalls die unzweifelhafte Tatsache hervor, daß in den meisten Fällen die an Affen vorgenommene totale Thyreoidektomie einer Exstirpation der Schilddrüse und der 4 Epithelkörperchen gleichkam.

Betreffs der Operationsmethode sei nur darauf hingewiesen, daß die Exstirpation der 4 Epithelkörperchen beim Affen, die immer mit einer mehr oder minder bedeutenden Verletzung der Schilddrüse verbunden ist, auf große Schwierigkeiten stößt. Vor allem ist die Schilddrüse verhältnismäßig klein und liegt sehr tief, so daß sie nur mit großer Mühe an die Oberfläche gezogen werden kann. Man tut am besten, sich zuerst

über die Lage der äußeren Epithelkörperchen zu orientieren. Sodann exzidiert man an der inneren Fläche der Thyreoidea die in der Höhe des äußeren Epithelkörperchens und etwas über demselben gelegenen Schilddrüsenanteile, in denen man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das innere Epithelkörperchen vermuten kann. Am Schluß entfernt man das äußere Epithelkörperchen.

Bevor ich an eine Schilderung meiner eigenen Versuche gehe, gebe ich eine kurze Übersicht über die in der Literatur angeführten Beobachtungen.

Der erste, der in sehr ausführlicher Weise über die Folgen der Thyreoidektomie an Affen berichtete, war Viktor Horsley.[1] Einige Tage nach der Exstirpation der Schilddrüse, bei der wahrscheinlich auch die Epithelkörperchen entfernt worden waren, fühlten sich die Affen verhältnismäßig wohl. Dann traten zwischen dem 5. bis 15. Tage fibrilläre Zuckungen in den Muskeln auf (insbesondere in den Schläfen- und Kaumuskeln, oberer und unterer Extremitäten). Nach diesen fibrillären Zuckungen entwickelte sich bald ein konstanter Tremor von 8 bis 10 Schwingungen in der Sekunde. Zu dem Tremor gesellten sich bald klonische Zuckungen und Spasmen, die schließlich in Paresen mit geringer Regidität übergehen. Am Schlusse sah man Kontrakturen, wobei die Tremores verschwanden. Die Tiere wurden schwach, apathisch und blödsinnig, magerten ab und zeigten große allgemeine Blässe. Manchmal stellten sich Schwellungen der Augenlider und Aufgetriebenheit des Abdomens sowie Haarausfall ein.

Unter fortwährendem Sinken der Temperatur und zunehmender Kachexie gingen die Tiere zu Grunde. Einige Affen, die in warmer Luft gehalten wurden, zeigten bis zu dem infolge von Kachexie eintretenden Tode nur ganz leichte Krämpfe. Diese Ergebnisse wurden im wesentlichen von anderen Autoren wie Walter Edmunds,[2] v. Eiselsberg[3] und Langhans[4] be-

[1] Brit. med. Journ., 1885 und Proceed. of royal Society, 1884, Nr. 235.

[2] Proceed. of royal Society, Vol. 59.

[3] Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie, Lieferung 38, 1901, p. 43.

[4] Virchow's Archiv, 1892, Bd. 128.

stätigt. Nur Munk[1] leugnete das Auftreten von Symptomen der chronischen Kachexie; hingegen sah er bei thyroidektomierten Affen häufig schwere tödliche Tetanie.

Isolierte Entfernung der Epithelkörperchen beim Affen versuchten die beiden italienischen Forscher Capobianco und Mazzioti.[2] Es gelang ihnen nur teilweise die Epithelkörperchen zu extirpieren und vorübergehende Erscheinungen zu beobachten.

Eigene Versuche.

Meine Versuche wurden an sieben erwachsenen Affen der Spezies *Macacus Rhesus* ausgeführt. Die Operation geschah stets unter streng aseptischen Kautelen. Die Nahrung der Tiere bestand aus gelben Rüben, Äpfeln, Erdäpfeln, Brot und Reis.

Affe I. Männliches, erwachsenes Tier. Exstirpation beider äußeren Epithelkörper und geringer Anteile der Schilddrüse. Keine Ausfallserscheinungen. Beobachtungsdauer 55 Tage.

Es handelt sich in diesem Falle um einen mißlungenen Ve such, indem die post mortem vorgenommene mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die beiden inneren Epithelkörperchen zurückgelassen worden waren.

Affe II. Weibliches, auffallend großes Exemplar. Exstirpation beider äußeren und des linken inneren Epithelkörpers samt kleinen Schilddrüsenanteilen. Leichte vorübergehende Tetanie. Keine Spasmen. Keine Paresen. Beobachtungsdauer 108 Tage (= $3^1/_2$ Monate).

Die Operation wurde am 2. Mai 1902 ausgeführt. 6 Tage hierauf (8. Mai) zeigte der Affe leichtes fibrilläres Muskelwogen im Bereiche der Gesichtsmuskeln. Am 10. Mai hatten sich die fibrillären Muskelzuckungen über den ganzen Körper ausgebreitet. Hie und da sah man auch leichtes Zittern. Sonst befand sich das Tier wohl, saß immer aufrecht im Käfig und fraß mit sichtlichem Behagen. Am 12. Mai war das Zittern etwas stärker, ließ aber in den folgenden Tagen nach, um vom 19. Mai an vollständig zu verschwinden. Seither wurden keine krankhaften Symptome beobachtet.

Affe III. Erwachsenes, männliches mittelgroßes Tier. Exstirpation beider äußeren Epithelkörper, leichte temporäre Tetanie. Dann Entfernung der Thyreoidea

[1] Sitzber. d. preuß. Akad. d. Wiss., Bd. 40.

[2] Giorn. internazion. delle sc. mediche, 1897.

samt beiden inneren Epithelkörperchen. Erregungszustand. Schwere chronische Tetanie und trophische Störungen. Exitus nach 4 Monaten in einem Anfall von Tetanie.

Am 28. April 1902 wurden diesem Tiere beide äußeren Epithelkörperchen entfernt. In den nächsten Tagen vollkommenes Wohlbefinden; keine Zuckungen. Am 6. Mai zeigt der Affe bei einer Zimmertemperatur von 15° C leichte fibrilläre Zuckungen und Zittern in den Kaumuskeln, Armen und Beinen. Namentlich fallen diese Zuckungen auf, wenn der Affe, auf dem Boden des Käfigs sitzend, an den Rüben nagt. Die zitternden Bewegungen der Arme kontrastieren sehr gegenüber dem ruhigen, gelassenen Muskelspiel der normalen Affen. Am 13. Mai Temperatur im Stalle 20° C. Keine Muskelzuckungen. In der Folgezeit vollkommen normales Verhalten.

Am 10. Juni 1902 wurde dem Tiere in einer zweiten Operation die Schilddrüse samt den inneren Epithelkörperchen exstirpiert.

16. Juni. Leichtes Zittern und fibrilläres Muskelwogen, das in den nächsten Tagen an Intensität zunimmt. 20. Juni. Der Affe zeigt ausgesprochenen Tremor. 22. Juni. Schon am Morgen bemerkt der Diener, daß der Affe, der sonst immer sehr furchtsam ist und sich bei Betreten des Stalles in eine Ecke des Käfigs flüchtet, sehr aufgeregt wird. In den Vormittagsstunden steigert sich der Erregungszustand; das Tier springt wie toll im Käfig herum, bleibt oft in der Mitte des Käfigs stehen und starrt mit seinen glänzenden Augen in die Luft; plötzlich stürzt es sich gegen die Stäbe des Käfigs, an denen es wie wütend herum beißt. Dieser Erregungszustand hält drei Tage an und verschwindet dann vollkommen.

26. Juni. Der Affe hatte nach der Angabe des Dieners einen ausgesprochenen Anfall von Tetanie. Er fiel auf den Rücken, hatte die Augen geschlossen und bekam heftige klonische und später tonische Zuckungen in allen 4 Extremitäten. Um 10^h vormittags ein zweiter, ähnlicher Krampfanfall von kurzer Dauer. Das Tier erholt sich bald und sitzt um 12^h wieder aufrecht im Käfig, ohne sich um das frische Futter zu kümmern. 3^h p. m. äußerst schwerer Anfall. Der Affe liegt mit geschlossenen Augen auf dem Rücken ausgestreckt, zeigt große Blässe und hat klonisch-tonische Zuckungen. Er macht den Eindruck eines sterbenden Tieres. Sobald der Krampf nachläßt, genügt schon ein kurzes Umklammern des Oberschenkels, um einen heftigen, tonischen Krampf im Bein auszulösen (Trousseau'sches Phänomen). Bläst man das Tier an, so schauert es zusammen und zeigt starkes Zittern.

27. Juni. Der Affe sitzt aufrecht im Käfig und scheint sich etwas wohler zu fühlen. Man bemerkt einen ausgesprochenen Tremor in allen Extremitäten und in den Kaumuskeln. Mitunter wird er von äußerst heftigen klonisch-tonischen Zuckungen befallen, die bald wieder vergehen; andere Male erfassen ihn heftige Schüttelbewegungen.

28. Juni. Der Affe frißt mit Appetit; meist sitzt er auf dem Boden des Käfigs in sich zusammengekauert, den Kopf vornüber gebeugt. Die Oberarme

sind an den Rumpf gezogen, manchmal sinkt der Kopf ganz nach vorne bis auf die Oberschenkel.

29. Juni. Status idem. In den Fingern ein kontinuierlich anhaltender Streckkrampf.

30. Juni. Die Finger werden häufig von Spasmen befallen, was man am besten wahrnimmt, wenn der Affe die Nahrung ergreifen will. Er langt mit der Hand nach einem Stückchen einer Rübe, bemüht sich die spastisch kontrahierten Finger auseinanderzubringen, was ihm öfters nicht gelingt. Läßt der krampfhafte Zustand etwas nach, so erfaßt er nach längerem Bemühen das Stück, wobei sich auch eine deutliche Parese der noch immer leicht spastischen Finger bemerkbar macht. Öfters tritt erst in dem Augenblick, wo er Nahrung ergreifen will, ein starker Krampf in den Fingern auf. (Intentionskrampf.)

1. Juli. Der Tremor hat sich insofern geändert, als er nicht kontinuierlich anhält, sondern größere Intervalle der Ruhe eintreten, in denen der Rigor ausschließlich das Krankheitsbild beherrscht. Leichter epileptiformer Anfall, der ungefähr 10 Minuten anhält.

2. Juli. Große Hinfälligkeit und Apathie. Der Affe sitzt meistens in der typischen Stellung da. An einzelnen Stellen des Körpers sieht man Exkoriationen, die zum Teil mit der mangelhaften Pflege, die das Tier sich angedeihen läßt, zusammenhängen. Wenn man sich ihm nähert, so schrickt es heftig zusammen und fletscht die Zähne. Nachmittags hat der Affe einen epileptiformen Anfall, 4 Minuten dauernd. Er erholt sich alsbald, setzt sich wieder im Käfig auf, doch taumelt er beim Herumgehen von einer Seite zur anderen, wobei die Parese und der Rigor auch an den Beinen deutlich hervortreten. Trousseausches Phänomen läßt sich deutlich auslösen.

3. Juli. Schwerer Anfall, der hochgradige Apathie und Somnolenz zurückläßt. Der Kopf des Tieres ist ganz nach vorne gesunken und ruht auf den Oberschenkeln auf. Nähert man sich dem Tier, so macht es keine Fluchtversuche.

4. Juli. Kein Anfall. Sonst derselbe Befund wie in den letzten Tagen. Die allgemeine Blässe tritt jetzt deutlich hervor. Starker Haarausfall auch an solchen Stellen, wo die Borken und Krusten fehlen. Die fibrillären Zuckungen haben abgenommen, dagegen sind die Spasmen in Zunahme begriffen. Das Tier sitzt jetzt immer auf dem Boden des Käfigs, unternimmt keine Kletterversuche und reagiert nicht auf Angriffe, die man gegen dasselbe unternimmt.

7. Juli. Gegen 11^h vormittags schwerer tetanischer Anfall, der bis $^1/_2 2^h$ p. m. dauert. Der Affe liegt auf dem Rücken, hält die Augen geschlossen, die Extremitäten sind von tetanischen Streckkrämpfen erfaßt. Große allgemeine Schwäche. Neben ihn gelegte Rüben vermag er, sobald der allgemeine Krampfanfall nachgelassen hat, nicht zwischen die Finger zu bekommen, da die Greifbewegungen zu keinem Resultate führen. Öfters Intentionskrämpfe in den Fingern. Auf die Wiese gelegt, versucht er sich aufzurichten und einige Schritte zu machen — doch fruchtlos. Er kann die Arme zwar bewegen, die Beine werden aber wie gelähmt nachgeschleppt. Hie und da treten noch leichte Zitterbewegungen auf. Temperatur im Anus gemessen = 36° C.

9. Juli. Der Makak sitzt wieder aufrecht und frißt etwas mehr. Bei passiven Bewegungen bieten die oberen und unteren Extremitäten einen deutlichen Rigor dar.

12. Juli. Der Affe macht mitunter den Versuch, an den Stäben des Käfigs hinauf zu klettern, was ihm jedoch stets mißlingt. Der Haarausfall ist an den Armen und Beinen und am Rücken besonders bemerkbar. Die Borken und Krusten beginnen abzufallen. Wenn man sich dem Käfig nähert, so stößt das Tier öfters ein eigentümliches, winselndes Geschrei aus.

26. Juli. Große Apathie, wieder die charakteristische zusammengekauerte Stellung mit dem nach vorne gesunkenen Kopf. Keine Anfälle. Keine fibrillären Zuckungen. In den oberen und unteren Extremitäten deutlicher Rigor. Trousseau'sches Phänomen nicht auslösbar.

15. August. Der Affe ist in den letzten 8 Tagen etwas lebhafter, unternimmt einige Kletterversuche, die mitunter von Erfolg begleitet sind; Appetit gut. Das Tier flüchtet sich vor Besuchern des Stalles in die Ecke des Käfigs; oft stößt es das eigentümliche Geschrei aus.

1. September. Große Apathie und Hinfälligkeit, die sich oft zur Somnolenz steigert. Nahrungsaufnahme gut. Spasmen anhaltend. Trousseau-sches Phänomen nicht nachweisbar. Der Gesichtsausdruck ist müde, schläfrig, oft direkt blödsinnig. In den letzten 8 Tagen 2 leichte epileptiforme Anfälle.

4. Oktober 1902. Nachts bricht unvermutet eine kalte Herbstwitterung ein. Am Morgen bekommt das Tier einen schweren, tetanischen Anfall. Trotzdem der Gasofen Tag und Nacht brennt und die Temperatur des Stalles zwischen 19 und 24° C. beträgt, erliegt das Tier am 6. Oktober einem tetanischen Anfall.

Die makroskopische und die auf Serienschnitten durch die ganze Halsgegend vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab einen vollständigen Mangel der Thyreoidea und der 4 Epithelkörperchen.

Der Affe hatte die vollständige Herausnahme der Thyreoiden und der Epithelkörperchen um 120 Tage (= 4 Monate) überlebt.

Affe IV. Weibliches, erwachsenes Tier. Exstirpation der Schilddrüse und der 4 Epithelkörper. Akute tödliche Tetanie.

27. Mai 1902. Exstirpation beider äußeren Epithelkörper und mißlungener Versuch, die inneren zu exzidieren. In der Folgezeit keine Ausfallserscheinungen.

Am 7. Juni 1902 wurde, nachdem die mikroskopische Untersuchung der exzidierten Schilddrüsenstücke die Anwesenheit der inneren Epithelkörper vermissen ließ, die Thyreoidea samt den beiden inneren Epithelkörpern entfernt.

Am 13. Juni. konnte man bei dem Tiere schon deutliches, über den ganzen Körper ausgebreitetes Muskelwogen wahrnehmen. Am 14. Juni zeigte

der Affe mäßig ausgebildetes Zittern; mitunter schauerte er so zusammen, wie wenn er von einem heftigen Kältegefühl befallen worden wäre.

Als ihn der Diener am Abend aus einem Käfig in einen anderen brachte, bemerkte er schon an ihm einen heftigen Tremor. Am 15. Juni frühmorgens wurde er in einem schweren tetanischen Anfall mit Streckkrämpfen aller Extremitäten aufgefunden, dem er im Laufe des Vormittags erlag.

Es handelte sich um eine schwere akute Tetanie, die am 9. Tage nach der zweiten Operation zum Exitus führte. Die histologische Untersuchung der Halsgegend ergab einen vollständigen Mangel der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.

Affe V. Weibliches, erwachsenes Tier. Exstirpation beider äußeren Epithelkörper und nachfolgende Entfernung der Schilddrüse samt 2 inneren Epithelkörpern. Chronische Tetanie und trophische Störungen. Besserung aller Symptome. Obduktionsbefund des zum Zwecke der Untersuchung getöteten Tieres: Linsengroßer, aus vollkommen normalem Schilddrüsengewebe bestehender Rest in der Nähe des rechten Schildknorpels.

14. Mai 1902. Exstirpation beider äußeren Epithelkörper. Es wird der Versuch gemacht, die inneren Epithelkörper mittels Thermokauter zu zerstören.

In der Folgezeit keine krankhaften Symptome.

Am 19. Juni 1902 (36 Tage nach dem ersten Eingriff) werden dem Tiere die Schilddrüse und die 2 inneren Epithelkörper herausgenommen.

25. Juni. Leichtes fibrilläres Muskelzucken am Ober- und Unterschenkel.

27. Juni. Das Tier zeigt eine große Furchtsamkeit und Schreckhaftigkeit; sitzt aufrecht im Käfig und bietet fibrilläres Wogen am ganzen Körper dar.

28. Juni. Deutlicher Tremor in allen 4 Extremitäten. Das Tier ist heute in seinem Wesen vollkommen geändert. Während es früher — auch noch vor dem operativen Eingriff — das furchtsamste und scheueste Tier war, sich mit Vorliebe im Stroh verkroch und jeder Annäherung unter Zähnefletschen entrinnen wollte, ist es heute sehr lebhaft, agil, springt im Käfig herum, beißt seine Genossen. Der Tremor tritt besonders deutlich beim Fressen hervor. Auch zeigt sich insoferne eine allgemeine Schwäche, als der Affe nicht so lange wie früher in der Kletterstellung verharren kann.

2. Juli. Deutliche fibrilläre Zuckungen vorwiegend in den Temporal-, Schulter-, Gürtel- und Oberschenkelmuskeln. Auf Händeklatschen fährt das Tier zusammen.

7. Juli. Der Affe ist niedergeschlagen und zeigt einen weniger ausgesprochenen Tremor, dagegen einen leichten Rigor.

15. Juli. Öfters Intentionskrämpfe in den Händen. Trousseau'sches Phänomen auslösbar. In den letzten Tagen einige epileptiformen Anfälle.

21. Juli. Große Apathie; oft nimmt das Tier die charakteristische Stellung ein, wobei der Kopf nach vorne sinkt. Die oberen Augenlider sind geschwollen und verleihen dem Tiere ein ganz verändertes Aussehen. Leichter, aber deutlicher Haarausfall. An manchen Körperstellen Exkoriationen.

1. August. Status idem. Der Haarausfall fortschreitend. In den letzten Tagen keine Krampfanfälle.

8. August. Das Tier ist seit einigen Tagen etwas lebhafter. Tremor und Rigor, allgemeine Schwäche und Hinfälligkeit bestehen fort.

4. September. In den letzten 3 Wochen hat sich das Tier sichtlich erholt. Das allgemeine Befinden ist sichtlich besser. Der Affe sitzt jetzt fast aufrecht, macht einige von Erfolg begleitete Versuche, an den Stäben des Käfigs hinauf zu klettern. Die Schwellung der oberen Augenlider ist vollständig verschwunden. Mitunter sieht man noch sehr deutliches fibrilläres Muskelwogen in allen Körpermuskeln. Leichter, aber deutlich nachweisbarer Rigor der Arme und Beine. Der Haarausfall geringer als im vorigen Monat. Dagegen bedecken noch zahlreiche Exkoriationen den ganzen Körper. Trousseau'sches Phänomen nicht vorhanden.

1. Oktober 1902. Die Besserung machte in der letzten Woche deutliche Fortschritte. Mit Ausnahme von fibrillärem Muskelwogen ist keine krankhafte Veränderung wahrnehmbar. Ein kurz dauernder tetanischer Anfall. Die Haut ist von normaler Beschaffenheit, die Haare haben sich wieder restituiert. Der Affe springt wieder im Käfig herum, bewegt sich ganz wie vor der Operation. In den Armen und Beinen fehlt das Zittern und der Rigor.

23. Oktober. Der Affe hatte einen epileptiformen Anfall von 10 Minuten Dauer. Am Nachmittag war er wieder frisch und ließ keine pathologischen Störungen erkennen.

12. November. Der Affe zeigt in der letzten Zeit keine pathologische Erscheinung; nur sah man mitunter deutliches fibrilläres Muskelwogen.

4. Dezember. Status idem. Das Tier wird in Chloroformnarkose getötet.

Bei der Autopsie findet man am rechten Schildknorpel einen ungefähr linsengroßen rundlichen Schilddrüsenrest, der an seinem hinteren Ende in weißgelbliches Narbengewebe übergeht; bei der auf Serienschnitten vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung ergibt es sich, daß er aus bloßem, ganz normalen Schilddrüsengewebe besteht. Epithelkörpergewebe ist in ihm nicht vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Halsgegend ergibt sonst ein völliges Fehlen von Thyreoidea und Epithelkörperchen.

Affe VI. Männliches, erwachsenes Tier. Exstirpation der äußeren und der inneren Epithelkörperchen. Tetanie chronischen Charakters. Exitus nach 2 Monaten in einem tetanischen Anfall.

Am 15. Mai 1902 wurden die beiden äußeren Epithelkörper herausgeschnitten und die angrenzenden Teile der Thyreoidea mittels Schere exzidiert. Wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, befanden sich in den exstirpierten Stücken auch beide innere Epithelkörperchen.

Am 21. Mai stellten sich das erstemal bei dem sonst anscheinend normalen Tier fibrilläre Zuckungen ein, die vornehmlich die Temporal- und Kaumuskeln betrafen.

27. Mai. Neben dem fibrillären Muskelwogen macht sich ein leichter Tremor bemerkbar. Das Tier ist ziemlich niedergeschlagen und frißt nicht so viel, wie in den letzten Tagen.

31. Mai. Der erste beobachtete tetanische Krampfanfall, der ungefähr $^1/_2$ Stunde dauerte. Nach dem Anfall sitzt das Tier wieder aufrecht im Käfig, ist aber apathisch. Nachmittags frißt es wieder, wobei der Tremor deutlich hervortritt.

4. Juni. Das Tier ist auffallend ruhig, sitzt meist auf dem Boden des Käfigs und zeigt deutliche fibrilläre Zuckungen und einen ausgesprochenen Tremor dar. Trousseau'sches Phänomen nachweisbar.

11. Juni. Apathie ausgesprochener als in den früheren Tagen. Der Kopf wird etwas nach vorne geneigt gehalten. Der Rigor in den Armen und Beinen leicht nachweisbar. Beim Greifen nach der Nahrung bemerkt man mitunter Intentionskrämpfe.

13. Juni. In den beiden letzten Tagen einige tetanische Anfälle. Sonst unveränderter Zustand.

25. Juni. Der Affe sitzt in den letzten Tagen sehr apathisch da, in sich zusammengekauert und den Kopf weit nach vorne gebeugt. Nähert man sich ihm, so schrickt er heftig zusammen, fletscht die Zähne und flüchtet in einen Winkel des Käfigs. Die an den Rumpf in spastischer Kontraktur angelegten Arme können nur mit großer Anstrengung bewegt werden. Oft gelingt es ihm nur schwer, die notwendige Nahrung zu erfassen.

1. Juli. Status idem. Nachmittags schwerer epileptiformer Anfall von 2stündiger Dauer. Die Haut zeigt keine Exkoriationen und keinen Haarausfall.

11. Juli. Exitus in einem schweren tetanischen Anfall. Die mikroskopische Untersuchung der Halsgegend ergibt zwei seitliche, durch einen Isthmus verbundene Schilddrüsenlappen, ohne die geringste Spur eines Epithelkörperchens.

Affe VII. Weiblich, erwachsen. Entfernung der 2 äußeren Epithelkörperchen. Nachfolgende Exzision der inneren Epithelkörper samt einem Teile der Schilddrüse. Chronische Tetanie. Spasmen. Paresen. Tod nach $1^1/_2$ Monaten (47 Tagen).

Am 3. Mai 1902. Exstirpation der 2 äußeren Epithelkörper und mißlungene Exzision der inneren. Keine Erscheinungen.

Am 2. Juni 1902. Nochmalige Operation. Der Versuch der Exstirpation der inneren Epithelkörper ist diesmal von Erfolg begleitet,; doch werden auch größere Stücke der Schilddrüse (jederseits ungefähr ein Viertel) mitentfernt.

4. Juni. Das Tier ist niedergeschlagen und nimmt nur wenig Nahrung zu sich. 6. Juni. Leichtes fibrilläres Muskelwogen hauptsächlich in der Masseterengegend. 10. Juni fibrilläre Zuckungen an den Armen und Beinen. 20. Juni. Deutlicher kleinwelliger Tremor im ganzen Körper; daneben häufig Muskelwogen. Große Niedergeschlagenheit.

22. Juni. Am Vormittag leichter tetanischer Anfall. Trousseau'sches und Chvostek'sches Symptom positiv.

26. Juni. Die Apathie ist im Zunehmen begriffen. Das Tier sitzt meist ruhig in einer Ecke des Käfigs, macht aber noch mitunter Kletterübungen, die ihm jedoch wegen des leichten Rigor nicht gut gelingen.

1. Juli. In den letzten Tagen einige tetanische Anfälle von halbstündiger Dauer. Das Tier liegt während der Krampfattake auf der Seite und zeigt ausgesprochene Streckkrämpfe. Nach dem Anfall schleppt es das rechte Hinterbein nach. Diese Parese verliert sich nach 24 Stunden. Häufig Intentionskrämpfe.

5. Juli. Das Tier sitzt schläfrig da, den Kopf vornüber gebeugt. Deutlicher Rigor in allen Extremitäten. Kein Haarausfall. Keine Exkoriationen auf der Haut.

10. Juli. Schwerer epileptiformer Krampfanfall von einstündiger Dauer. Nach demselben bleibt das Tier auf dem Rücken liegen; erst nach mühseliger Arbeit gelingt es ihm, sich aufzusetzen. Rigor sehr ausgesprochen. Trousseau, Chvostek nicht auslösbar. Leichte Dyspnoe.

13. Juli. Nach einem tetanischen Anfall bemerkt man eine schlaffe Parese des rechten Armes.

18. Juli. Exitus in einem schweren tetanischen Krampfanfall, der mit hochgradiger Dyspnoe einhergeht.

Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß in der zurückgebliebenen Schilddrüse, der jederseits das obere Viertel fehlt, keine Epithelkörperreste nachweisbar sind.

Versuche an Katzen.

Wir wählten als zweite Tierart für unsere Versuche die Katze, da im hiesigen physiologischen Institute — wie auch anderwärts — schon seit langer Zeit die Wahrnehmung gemacht wurde, daß die Katze dasjenige Tier ist, das auf die Herausnahme der Thyreoidea am sichersten und gleichartigsten mit einer akuten tödlichen Tetanie reagiert.

Vorerst geben wir eine Übersicht über die in der Literatur vorliegenden Angaben.

Moussu[1] exstirpierte bei 5 Katzen in einer oder mehreren Operationen 2 bis 5 Epithelkörper, wobei der Tod stets unter akuten Erscheinungen erfolgte. In neun anderen Fällen entfernte er 2 bis 3 Epithelkörper ohne diesen Erfolg. Ferner haben Vassale und Generali[2] bei 10 Katzen alle 4 Epithelkörperchen herausgenommen, eine Operation, die als totale Parathyreoidektomie bezeichnet wird. Von 10 Katzen starben 9 in längstens 10 Tagen, durchschnittlich am 5. Tag. Die Tiere zeigten fibrilläre Muskelzuckungen, psychische Depression, rigiden Gang, Tachykardie; nur eine Katze überlebte die Operation, war aber sehr kachektisch und herabgekommen.

Äußerst genaue, durch histologische Kontrolluntersuchungen gestützte Experimente teilte Welsh[3] mit. In 3 Fällen entfernte er alle 4 Epithelkörperchen. 2 Katzen starben unter ganz charakteristischen akuten Erscheinungen im Laufe von 4, respektive 5 Tagen. Der dritte Versuch muß als zweifelhafter ausgeschaltet werden. In 3 Fällen wurden 3 Epithelkörperchen entfernt, während ein inneres zurückblieb. Eine Katze zeigte 10 Tage lang akute Symptome einer Tetanie, worauf vollkommene Wiederherstellung eintrat. In der Folgezeit blieb sie frei von irgend welchen Erscheinungen (Beobachtungszeit 4 Monate). Die 2 anderen Katzen befanden sich immer ganz wohl (Beobachtungsdauer 2, respektive 5 Monate). Bei einer Katze wurde die Schilddrüse exstirpiert und ein äußeres Epithelkörperchen, das sehr günstig gelegen war, zurückgelassen. Dieses Tier starb nach 6 Tagen an akuter Tetanie, dagegen waren an 2 Tieren, denen je 2 Epithelkörperchen zurückgelassen worden waren, keine krankhaften Symptome wahrnehmbar. (Beobachtungsdauer 1, respektive $3^1/_2$ Monate.)

Biedl[4] demonstrierte auf der Wanderversammlung des Vereines für Psychiatrie und Neurologie in Wien eine Anzahl von Tieren, darunter eine Katze, die nach Entfernung aller 4 Epithelkörperchen noch am selben Tage Symptome von

---

[1] Thèse de Paris, 1896/97.
[2] Archives Italienn. de Biologie, 1896, p. 459.
[3] Journal of Pathologie and Bakteriologie 1898, p. 202.
[4] Wiener klin. Wochenschr., 1901.

beginnender Tetanie zeigte. Jeandelize[1] teilte in seiner Monographie einige selbstausgeführte Experimente mit: Eine 11wöchentliche Katze mit totaler Parathyreoidektomie; Tod 3 Tage nach der Operation an akuter Tetanie. Eine $3^1/_2$monatliche Katze, die nach Entfernung der 4 Epithelkörperchen Abmagerung und Kachexie zeigte und nach 3 Monaten unter leichten konvulsivischen Erscheinungen starb. Eine Katze im Alter von 51 Tagen, der nur die 2 äußeren Epithelkörper zurückgelassen wurden. Es stellten sich Ernährungs- und Wachstumsstörungen ein, an denen das Tier langsam zu Grunde ging, ohne je Tetanie gezeigt zu haben.

Eigene Versuche.

Betreffs der Operationsmethode seien hier einige Bemerkungen vorausgeschickt. Die Schilddrüse der Katze besteht für gewöhnlich aus zwei voneinander vollständig getrennten Lappen, die zu beiden Seiten des Kehlkopfes und der Trachea liegen. Jeder Schilddrüsenlappen hat eine länglich ovale Form und liegt mit seiner inneren Fläche der Trachea an. Auf seiner äußeren Seite findet man das äußere Epithelkörperchen, das, meist in das Schilddrüsenparenchym eingebettet, von der bindegewebigen Kapsel der Schilddrüse überkleidet wird. Es sticht durch seinen lichteren, gelbbraunen oder gelblichweißen Farbenton hervor. In seltenen Fällen hängt das äußere Epithelkörperchen nur lose mit der Thyreoidea zusammen, so daß man es vollkommen oder fast vollkommen von der Schilddrüse zu isolieren im stande ist. Unter allen Umständen gelingt die Exstirpation des äußeren Epithelkörperchens verhältnismäßig leicht; viel schwieriger liegen die Verhältnisse in Bezug auf das innere Epithelkörperchen. Dieses ist ein ungemein kleines Gebilde, das innerhalb der Thyreoiden liegt und — sieht man von einzelnen Verbindungen mit dem umgebenden Schilddrüsengewebe ab — eine Kapselumkleidung besitzt. Betreffs der Exzision des inneren Epithelkörperchens ist das Verhältnis seiner Lage zu der des äußeren Epithelkörpers von großer Bedeutung; das innere Epithelkörperchen liegt nämlich in der Höhe des äußeren und überragt es meist nach oben hin, so daß man auf Querschnitten

[1] Insuffisance thyroidienne et parathyroidienne. Paris 1903, p. 48.

durch die Schilddrüse von oben ausgehend, wie schon A. Kohn feststellte, zuerst auf das innere Epithelkörperchen stößt. Manchmal liegt es so hoch, daß es in seiner ganzen Ausdehnung oberhalb des äußeren zu liegen kommt. Kaudalwärts rückt das innere Epithelkörperchen immer mehr gegen die innere Fläche der Thyreoidea heran und erreicht sie manchmal. In diesem Falle erscheint es als ein kleiner, gelblichweißer Fleck an der inneren Schilddrüsenfläche, wobei mitunter auch ein kleines Gefäßkonvolut auf seine Lage hindeutet. Oftmals ist es aber überall vom Schilddrüsengewebe umgeben. Tritt es an die Oberfläche der Schilddrüse heran, so kann es mit einer gewissen Sicherheit exzidiert oder mit dem Thermokauter versengt werden. Bekommt man es aber nicht zu Gesichte, so muß die Exstirpation auf gut Glück versucht werden, indem man in der ganzen Höhe des äußeren Epithelkörpers von der inneren Fläche aus das Schilddrüsengewebe zerstört. Erst nach Exzision des inneren Epithelkörpers geht man an die Exstirpation des äußeren.

Im Falle der Exzision kleinerer Schilddrüsenanteile oder der Epithelkörperchen wurde immer eine genaue histologische Untersuchung vorgenommen; ebenso wurde nach der Obduktion die ganze Halsgegend auf Serienschnitten untersucht. Nur auf diese Weise konnte man sich von den bei der Operation gesetzten Veränderungen überzeugen. Fast bei allen meinen Versuchen war das Bestreben darauf gerichtet, alle 4 Epithelkörper zu exstirpieren — eine Absicht, die natürlich nicht immer erreicht wurde; die im folgenden mitgeteilten Versuchsreihen wurden daher nach den Ergebnissen der an den Schilddrüsen vorgenommenen mikroskopischen Untersuchungen zusammengestellt.

Die Nahrung der Tiere bestand aus rohem und gesottenem Fleisch nebst Milch.

I. Versuchsreihe. Exstirpation beider äußerer Epithelkörper ohne Verletzung der Thyreoidea. 2 halberwachsene Katzen weiblichen Geschlechtes, die keine krankhaften Erscheinungen darboten.

II. Versuchsreihe. Exstirpation beider äußerer Epithelkörper und eines kleinen Teiles der Schild-

drüse. Es sind dies mißlungene Versuche, die behufs Entfernung aller 4 Epithelkörperchen ausgeführt wurden. Im zurückgebliebenen Schilddrüsenrest waren beide innere Epithelkörper nachweisbar. 5 Tiere (3 erwachsene Katzen, 1 erwachsener Kater, 1 junges Kätzchen). Vollkommen normales Verhalten. (Beobachtungsdauer 3 bis 5 Wochen.)

III. Versuchsreihe. Exstirpation beider äußerer und eines inneren Epithelkörpers.

a) Halberwachsene Katze. Entfernung beider Epithelkörper der rechten Seite und des linken äußeren am 27. März 1903.

Am nächsten Tage leichte Muskelzuckungen in den Vorder- und Hinterpfoten, die sich in den zwei folgenden Tagen steigerten; insbesondere treten diese Zuckungen deutlich hervor, wenn man das Tier am Rücken emporhebt. Beim Anblasen des Gesichtes fibrilläre Zuckungen im Facialisgebiet. Beim Beklopfen des N. facialis sieht man Zuckungen in den Gesichtsmuskeln (Facialisphänomen). 30. März. Die Katze sitzt aufrecht da, ist apathisch, zittert am ganzen Körper; dieser Zustand hält noch einige Tage an, nimmt vom neunten Operationstag an Intensität immer mehr ab und verliert sich schließlich vollkommen. (Beobachtungsdauer $1^3/_4$ Monate.) Die nach der Tötung vorgenommene mikroskopische Untersuchung lehrte, daß das linke innere Epithelkörperchen intakt geblieben war.

b). Halberwachsene Katze, der am 2. April 1903 beide äußere und das linke innere Epithelkörperchen exzidiert werden. Keine Zeichen von Tetanie, keine Kachexie. (Beobachtungszeit 39 Tage.)

c) Erwachsene, kräftige, trächtige Katze. Exstirpation beider äußerer und des linken inneren Epithelkörperchens am 1. April 1903.

Schon 16 Stunden nach der Operation tritt der erste äußerst heftige tetanische Anfall auf, der mit Streckkrämpfen der 4 Pfoten und hochgradiger Dyspnoe einhergeht. Exitus 36 Stunden post operationem. Trotz des Erhaltenbleibens des rechten inneren Epithelkörperchens zeigte diese Katze die am raschesten verlaufende Tetanie, die wir in unseren Versuchen zu beobachten Gelegenheit hatten.

IV. Versuchsreihe. Exstirpation aller 4 Epithelkörper. 3 Tiere.

a) Erwachsene Katze. 30. März 1903. Auf der rechten Seite wird zuerst das innere, an der Innenseite der Thyreoidea als gelblichweißer Fleck sichtbare Epithelkörperchen exzidiert, hierauf das äußere Epithelkörperchen herausgeschnitten. Links liegt das äußere Epithelkörperchen an dem oralen Pole der Schilddrüse. Es wird exstirpiert und, da das innere Epithelkörperchen nicht sichtbar ist, das obere Viertel der linken Schilddrüse abgekappt und die blutende Wundfläche kauterisiert.

Am 31. März morgens leichte Tetanie, Muskelzittern im ganzen Körper. Bei lauten Schalleindrücken, z. B. beim Zusammenklatschen der Hände, fährt das Tier zusammen. Bläst man das Tier an, so zittern die Gesichtsmuskeln, was man an den vibrierenden Bewegungen der Schnurrhaare sieht. Am Abend saß das Tier aufrecht im Stall, hatte einen über den ganzen Körper ausgebreiteten Tremor, der sich manchmal zu leichten klonischen Zuckungen steigerte. 1. April. Status idem.

2. April. Auffallende Schwäche und Abgeschlagenheit. Zitterbewegungen im ganzen Körper. Wird das Tier emporgehoben, so stößt es winselnde Töne aus und bekommt klonische Zuckungen in den Pfoten. Auf den Boden gestellt, kann es sich nicht aufrecht halten, fällt auf die Seite und wird von tetanischen Krämpfen befallen. Nach 5 Minuten erholt es sich und macht einige Schritte, bei denen die große Schwäche und der deutlich rigide Gang auffallen. Umschnürung der Hinterpfote führt zu Streckkrämpfen. (Trousseau'sches Zeichen.)

3. April. Hochgradige Hinfälligkeit. Die Katze liegt auf der Seite, fast kontinuierlich wimmernde Laute ausstoßend. Oft bohrt sie den Kopf in das Stroh, insbesondere wenn sie von intensiven Streckkrämpfen befallen wird. Dyspnoe. Beim Versuche zu gehen, fällt die Parese und der Rigor der Hinterpfoten auf. In den Vorderpfoten bemerkt man mitunter eigentümliche, während der Intention von Bewegungen auftretende Krämpfe (Intentionskrämpfe).

4. April. Exitus am sechsten Tage. Das Tier ist ganz starr, Kopf nach rückwärts gestreckt und die Beine ausgestreckt.

Die mikroskopische Untersuchung der Halsgegend ergibt mit Ausnahme des oberen Viertels der linken Schilddrüse ein vollkommen normales Verhalten der Schilddrüse. Keine Epithelkörperreste nachweisbar. Die Nieren zeigen schon mit freiem Auge deutliche Zeichen der Degeneration. Aorta und Karotis frei von Epithelkörpern.

b) Weißer erwachsener Kater. Exstirpation beider äußerer normal gelegener Epithelkörper und Verschorfung der an der inneren Seite gelegenen Schilddrüsenanteile — entsprechend der Ausdehnung der äußeren Epithelkörper (23. März 1903).

Am 25. März deutliche Zeichen von Tetanie. Übererregbarkeit im Facialisgebiet. Zittern am ganzen Körper. Intentionskrämpfe namentlich im Bereiche

der Vorderpfoten. Am Abend ausgesprochene tetanische Attacken; deutliche Dyspnoe.

26. Juli. Das Tier liegt auf der Seite, von heftigen Streckkrämpfen ergriffen. Beim Herumgehen Parese der Vorder- und Hinterpfoten. Am Abend Exitus in einem tetanischen Anfall (4. Tag). Die histologische Untersuchung ergab ein Fehlen aller 4 Epithelkörper und ein normales Verhalten der Schilddrüse.

c) Große Katze, der am 10. April 1903 wie im vorigen Versuche die 4 Epithelkörper mit Erfolg zerstört wurden.

Am 11. April deutliche Depression, die sich am folgenden Tage noch steigerte. Jetzt konnte man deutliche Tetanie nachweisen. Vom 13. April an häufig auftretende Krampfanfälle. Beim Gehen fällt die spastische Parese der hinteren Extremitäten auf. Exitus am 7. Krankheitstag.

Die histologische Untersuchung lehrt, daß bei der Operation die Entfernung aller 4 Epithelkörper gelungen war.

V. Versuchsreihe. In den beiden folgenden Versuchen waren sehr günstige Verhältnisse gegeben, die den Gedanken nahelegten, die beiden Schilddrüsenlappen zu exstirpieren und zwei, beziehungsweise ein Epithelkörperchen zu schonen.

a) Erwachsene Katze. Exstirpation der Schilddrüse und der zwei inneren Epithelkörperchen. Apathie, Abmagerung, keine Zeichen von Tetanie. Nach mehreren Wochen Exstirpation der beiden zurückgebliebenen äußeren Epithelkörperchen; akute tödliche Tetanie.

Versuch vom 26. März 1903. Das rechte äußere Epithelkörperchen lag am oberen Pole der Schilddrüse und war nur lose mit ihr verbunden, während linkerseits das äußere Epithelkörperchen fast ganz losgelöst von der Schilddrüse an ihrem unteren Pole hing. Die Schilddrüse wurde deshalb mit möglichster Umgehung der beiden äußeren Epithelkörper entfernt. Nach Unterbindung der Arteria thyreoidea sup. und infer. (wobei der von der Super. dextra und Inferior. sin. zu dem betreffenden Epithelkörper verlaufende Ast verschont wurde) ward der rechte und linke Lappen entfernt, so daß nur die beiden Epithelkörper samt äußerst geringen Streifen anhaftenden Schilddrüsengewebes zurückblieben. Sodann wurde dieser schmale Streifen mittels Thermokauter versengt, um die Epithelkörper möglichst frei von Schilddrüsengewebe zu erhalten. Das Tier besaß also nur 2 Epithelkörper, von denen das linke, wie die nachherige mikroskopische Untersuchung zeigte, vollkommen frei von Schilddrüsengewebe war, während an dem rechten nicht mit freiem Auge, wohl aber mit dem Mikroskop erkennbare Spuren dieses Organes hingen.

Die genaue Beobachtung dieses Tieres ergab nicht die geringste Spur von Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln; Facialisphänomen, Trousseau'sches

Zeichen, Krämpfe, Spasmen, Paresen fehlten vollkommen. Nur trat im Laufe der Wochen eine langsam zunehmende Apathie ein. Meist lag das Tier ruhig da, mit halbgeöffneten Augen; erst auf wiederholte Aufforderung war es zum Gehen zu bringen. Die Gehbewegungen geschahen viel langsamer als bei normalen Tieren, doch entbehrten sie nicht der Freiheit und Geschmeidigkeit. Neben der Apathie machte sich nur noch ein Symptom bemerkbar: die Abmagerung, trotzdem die Nahrungsaufnahme hinreichend war.

Am 2. Mai (d. i. 38 Tage nach der ersten Operation) wurde das Tier einem neuen Eingriffe unterzogen und die beiden restierenden Epithelkörper, die erst nach mühevollem Suchen in dem Narbengewebe zu finden waren, exstirpiert.

Nach 18 Stunden waren schon die ersten Zeichen der Tetanie zu konstatieren: Leichtes Muskelzittern, Trousseau'sches Phänomen, klonische Zuckungen in einzelnen Muskeln.

4. Mai. Leichte tetanische Anfälle, die sich in den folgenden Tagen in Bezug auf Häufigkeit und Intensität steigerten. Mitunter Intentionskrämpfe in den Pfoten.

7. Mai. Das Tier liegt laut wimmernd auf der Seite, schleppt beim Gehen die Hinterpfoten nach. Deutliche Dyspnoe.

8. Mai. Exitus in einem tetanischen Anfall (7. Krankheitstag). Die mikroskopische Durchsuchung der Halsgegend ergab — auf Serienschnitten durchgeführt — ein vollkommenes Fehlen der Thyreoidea und der Epithelkörperchen.

b) Erwachsene Katze, der die Schilddrüse, 2 innere und 1 äußeres Epithelkörperchen exstirpiert werden. Keine Tetanie. 6 Wochen später Entfernung des restierenden äußeren Epithelkörperchens; akute tödliche Tetanie.

Noch interessanter war die Beobachtung an einer anderen erwachsenen Katze, die am 6. Mai 1903 operiert wurde. Die Verhältnisse lagen hier insofern günstiger, wie beim früheren Tier, als das linke äußere Epithelkörperchen in ganz loser Verbindung mit der Thyreoidea an ihrem oberen Pole lag, während das rechte in der Mitte der äußeren Fläche der Schilddrüse auf das leichteste kenntlich war.

Es wurde nur die rechte Thyreoidea samt den beiden Epithelkörpern und sodann die linke nebst dem inneren Epithelkörperchen exstirpiert. Man achtete genau darauf, die linke Arteria thyreoidea super. knapp an ihrem Eintritt in die Schilddrüse zu unterbinden, um das von ihr zum linken äußeren Epithelkörperchen abgehende Ästchen zu schonen. So konnte man hoffen, die Blutzufuhr zum isolierten Epithelkörper aufrecht zu erhalten.

7. Mai. Die Katze ist noch etwas niedergeschlagen, appetitlos, zeigt aber keine Tetanie. Am folgenden Tage derselbe Befund.

10. Mai. Das Tier ist viel lebhafter, nimmt wieder Futter. In der nächsten Zeit bemerkte man eine zunehmende Magerkeit und Niedergeschlagenheit. Die Bewegungen sind ruhig, gelassen. Meist sitzt das Tier in apathischer Stellung auf einer Kiste; nie konnte man irgend ein auf Tetanie zu beziehendes Symptom an ihm wahrnehmen.

Am 15. Juni. (am 41. Tage nach der ersten Operation) wurde das linke, unversehrt gebliebene Epithelkörperchen exstirpiert. Die auf Serienschnitten vorgenommene mikroskopische Untersuchung lehrte, daß an diesem Epithelkörperchen nicht die Spur von Schilddrüsengewebe nachweisbar war.

Am 17. Juni. 36 Stunden nach der zweiten Operation war schon der erste tetanische Anfall festzustellen. Exitus am 7. Tage in einem typischen Krampfanfall, dem ein Zustand von spastischer Parese vornehmlich der hinteren Extremitäten vorangegangen war.

Die mikroskopische Untersuchung lieferte auch hier dasselbe Resultat wie im vorigen Versuche: Vollkommenen Mangel der Thyreoidea und der Epithelkörperchen.

Versuche an Kaninchen.

Zum Schlusse wurde auch das Kaninchen in die experimentellen Untersuchungen miteinbezogen. Der Grund hiefür ist in dem Umstande zu finden, daß die verschiedenen an Kaninchen angestellten Experimente zu ganz differenten Ergebnissen führten und es daher nahe lag, auch an dieser Spezies die physiologische Funktion der Epithelkörperchen zu erforschen.

Die folgende Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten zeigt die große Verschiedenheit der Meinungen.

Der Pariser Physiologe Gley war der erste, der die physiologische Bedeutung der Epithelkörper — er nannte sie »glandules thyroidiennes« — auf dem Wege des Experimentes festzustellen trachtete. Als Versuchstier diente das Kaninchen. Bei ihm entdeckte er unabhängig von Sandström zwei kleine Drüsen, die außerhalb der Thyreoidea an der Karotis lagen. Er stellte die Identität dieser Organe mit den Sandström'schen Drüsen fest und führte eine größere Zahl von Versuchen aus, die folgendes Resultat ergaben: Entfernte er die Schilddrüse allein oder nur diese beiden »glandules thyroidiennes«, so zeigten die Tiere keine akuten Erscheinungen; exstirpierte er die Schilddrüse hingegen samt den beiden äußeren Epithelkörpern, so gingen die Kaninchen unter akuten Erscheinungen zu Grunde. Allgemeine Muskelzuckungen, klonische und tetanische

Krämpfe, Dyspnoe, Temperatursteigerung, Lähmungserscheinungen beherrschten das Krankheitsfeld. Gley hat im Laufe der Neunziger-Jahre — hauptsächlich angeregt durch den Widerstand anderer Autoren, insbesondere Moussu's — zahlreiche Abhandlungen über diese Frage veröffentlicht und drei große Versuchsreihen mitgeteilt.

Die erste Versuchsreihe datiert vom Jahre 1892.[1] Von 16 Kaninchen, denen Schilddrüse und beide äußeren Epithelkörper entfernt worden waren, starben 14. Die ersten akuten Symptome traten 16 bis 48 Stunden nach der Operation auf; der Exitus erfolgte meist äußerst rasch, 19 bis 68 Stunden nach dem Versuche.

Im Jahre 1892 teilte derselbe Forscher[2] in der Sitzung der Société de Biologie vom 16. Juli mit, daß drei total thyreoidektomierte Kaninchen nur chronische Erscheinungen der Kachexie, aber keine akute Tetanie darboten. Ferner berichtete er über weitere 16 operierte Kaninchen, von denen nur 9 an akuten konvulsivischen Symptomen 16 bis 68 Stunden nach der Operation zu Grunde gegangen waren.

Endlich berichtete er[3] im Jahre 1893 über eine dritte Versuchsreihe, die 23 Tiere betraf. Von diesen überlebten 8 die Operation. Seine bisherigen Versuche zusammenfassend, gelangt er zu folgendem Ergebnis:

	Tiere	
I. Versuchsreihe	16	1 überlebend.
II. »	16	3 »
III. »	23	8 »
	55	12 überlebend

Hiebei muß noch folgende Tatsache berücksichtigt werden. In der I. Versuchsreihe trat der Tod sehr rasch, meist in den ersten drei Tagen auf. Bei den beiden folgenden Serien entwickelte sich in der Hälfte der Fälle ein mehr chronischer

[1] Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1891, p. 843 und Archiv. de physiol. 1892, p. 135.

[2] Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1892, p. 666.

[3] Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1893, p. 691.

Verlauf; die Tiere verloren den Appetit, bekamen eine allgemeine Parese, die oft zu einer Lähmung der Hinterbeine führte und mitunter auch Kontrakturen. Der Exitus erfolgte zwischen dem 21. bis 47. Tage nach der Operation.

Es kommt Gley das unbestreitbare Verdienst zu, als erster auf die physiologische Wichtigkeit der Epithelkörper hingewiesen zu haben, wenn auch seinen Anschauungen sehr viel Hypothetisches anhaftete. Auch ist zu betonen, daß Gley in Bezug auf die Lebenswichtigkeit dieser Organe für das Kaninchen seinen anfangs radikalen Standpunkt auf Grund seiner Versuche änderte. Nach den Ergebnissen seiner III. Versuchsreihe meinte er, die komplette Thyreoidektomie sei für das Kaninchen nicht immer tödlich.

Moussu gelangte schon bei seinen ersten Untersuchungen zu ganz anderen Resultaten und bekanntlich wurde dieser Kampf zwischen beiden Forschern durch viele Jahre in zahlreichen Sitzungen der Société de Biologie in heftigster Weise fortgeführt.

Am 30. Juli 1892 berichtete Moussu[1] über seine Versuche an Kaninchen. Es gelang ihm bei 12 erwachsenen Tieren die Exstirpation der Schilddrüse samt den beiden äußeren Epithelkörpern (»glandes parathyroides de Sandström«) vorzunehmen, ohne auch nur ein einziges zu verlieren. In zwei Fällen waren akute Erscheinungen einige Tage nach der Operation aufgetreten, die jedoch bald schwanden. Bei dem einen Kaninchen sah Moussu nach 48 Stunden klonische Kontraktionen der Kinnbacken- und Halsmuskeln, die sich dann auf die Muskeln der Wirbelsäule und die vorderen Extremitäten ausbreiteten. Bei dem zweiten Tier bestand allgemeine Steifigkeit, die nach etlichen Tagen verging. In einer zweiten Versuchsreihe, die 3 bis 4 monatliche Kaninchen betraf, gingen von 7 Tieren 2 zu Grunde; das eine unter den charakteristischen Erscheinungen der Tetanie, das andere in der Nacht, ohne näher beobachtet worden zu sein.

Hofmeister[1] berichtete über ein junges Kaninchen, das nach der Entfernung der Thyreoidea und der äußeren Epithel-

[1] Memoires de la Soc. de Biol. 1892, p. 271.

[2] Beiträge zur klin. Chir. 1894. 11. Bd.

körper unter akuten tetanischen Erscheinungen zu Grunde ging. Verstraeten und Vanderlinden[1] operierten eine große Zahl von Kaninchen nach der Gley'schen Methode. Einige wenige Tiere starben unter akuten Erscheinungen, während andere eine Kachexie mit trophischen Störungen aufwiesen.

Wiewohl die Entdeckung des inneren Epithelkörperchens bei Kaninchen, Hund und bei der Katze durch A. Kohn[2] den Gedanken einer isolierten Exstirpation aller Epithelkörperchen nahelegte, operierten die Forscher noch viele Jahre nach der ursprünglichen Methode von Gley. Walter Edmunds[3] bestätigte im wesentlichen die Gley'schen Angaben, dagegen lieferten ausgedehnte Versuche, die A. Rouxeau[4] mitteilte, sehr verschiedene Resultate. Die Entfernung der Schilddrüse führte bei 57 Tieren zu keinerlei akuten Erscheinungen. Von 41 (mehr als drei Monate alten) Kaninchen, denen Thyreoidea und äußere Epithelkörperchen herausgenommen wurden, starben 27 in den ersten drei Tagen unter den bekannten typischen Symptomen der Tetanie; 3 gingen zwischen dem 4. und 12. Krankheitstage zu Grunde. Von 11 Kaninchen, die zum mindesten mehrere Monate lebten, zeigten 9 überhaupt keine krankhaften Störungen. Die in zwei Zeiten ausgeführte, totale Thyreoidektomie (zuerst Entfernung der Thyreoidea, 12 bis 13 Tage später Exstirpation der äußeren Epithelkörper) lieferte bei allen 13 Tieren ein positives Ergebnis, in dem es immer zu akuten Erscheinungen kam, die aber etwas weniger heftig verliefen.

Biedl[5] berichtete über widersprechende Resultate an Kaninchen, denen die Epithelkörperchen exstirpiert worden waren. Einige starben an akuter Tetanie, andere gingen aber an einer chronischen Kachexie oder interkurrent zu Grunde.

Jeandelize[6] erwähnt in seiner Monographie einige an Kaninchen ausgeführte Versuche. Sie führten zu keinem über-

---

1 Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de Belgique. Bruxelles 1894, Tome 13.

2 Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. 44, 1895.

3 The Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1896, Vol. III.

4 Archives de Physiologie, 1897, p. 136.

5 Wiener klin. Wochc, 1901, p. 1278.

6 l. c.

einstimmenden Ergebnis; bald starben die Tiere unter tetanischen Krämpfen, bald zeigten sie chronische Kachexie oder keine Symptome.

Endlich hat nach Abschluß unserer Arbeit Walbaum[1] aus der Marburger chirurgischen Klinik eine äußerst zahlreiche Anzahl von einschlägigen Versuchen mitgeteilt. Er strebte die möglichst isolierte Ausschaltung der Epithelkörperchen an, die ihm auch bei vielen Tieren glückte. Von 4, der 4 Epithelkörperchen beraubten Tieren gingen 2 unter klonisch-tonischen Krämpfen zu Grunde, während die beiden anderen stupide wurden, abmagerten und, ohne je Krämpfe gezeigt zu haben, an chronischer Kachexie eingingen. Ein »total parathyroidektomiertes« Kaninchen starb mit tonischer Starre der Hinterbeine nach 6 Tagen. Ebenso war an einigen Tieren, mit Exstirpation beider äußerer Epithelkörper und der Schilddrüse, nur eine Anzahl von Symptomen der Kachexie wahrnehmbar.

Eigene Versuche.

Vorderhand wurden nur die einfacheren Versuche an Kaninchen angestellt; da schon diese teilweise divergente und vorläufig unerklärliche Ergebnisse lieferten, durfte man von der isolierten Entfernung der vier Epithelkörperchen absehen.

Die beiden äußeren Epithelkörper liegen beim Kaninchen — wie wir schon früher auseinandergesetzt haben — als länglich-ovale Gebilde unterhalb der Schilddrüse an der Karotis. Die inneren liegen meist in dem unteren Abschnitte der Seitenlappen, die durch einen mehr oder weniger stark ausgebildeten Isthmus miteinander zusammenhängen.

Die Nahrung der von mir operierten Tiere bestand aus Kohl, Hafer und Heu.

I. Versuchsreihe. Exstirpation der Schilddrüse samt den in ihr liegenden 2 inneren Epithelkörpern. 7 Tiere.

---

[1] Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. 1903, 12. Bd. p. 310.

a) 1 mittelgroßes und 2 dreimonatliche Kaninchen aus demselben Wurfe, weiblichen Geschlechtes, blieben im Wachstum zurück, waren struppig, zeigten Haarausfall und ließen die Lebendigkeit ihrer Kontrolltiere vermissen (Beobachtungsdauer $3^1/_2$ Monate).

b) 1 mittelgroßer Bock und 3 erwachsene Kaninchen zeigten keine ausgeprägten Symptome (Beobachtungsdauer 3 bis $3^1/_2$ Monate).

II. Versuchsreihe. Exstirpation zweier äußerer Epithelkörper. 2 Tiere.

1 dreimonatliches Kaninchen und ein großer Bock: Keine Erscheinungen.

III. Versuchsreihe. Exstirpation der Schilddrüse, beider innerer und des rechten äußeren Epithelkörpers. 1 Tier.

Mittelgroßes Kaninchen ohne jegliche bemerkenswerte krankhafte Störungen.

IV. Versuchsreihe. Exstirpation der Schilddrüse samt der 4 Epithelkörper. 9 Tiere.

a) 2 sechswöchentliche Kaninchen und 1 erwachsener Bock starben 24, respektive 48 Stunden nach der Operation, ohne während der Beobachtung irgend welche Zeichen von Tetanie, Rigor oder Parese dargeboten zu haben.

b) 1 mittelgroßer Bock blieb vollkommen gesund und verendete nach 6 Wochen; bei der Obduktion war eine ausgebreitete Corcidiose der Leber nachweisbar.

c) Großes albinotisches Kaninchen operiert am 24. Juni 1903. 26. Juni leichte Tetanie. Beim Emporheben des Tieres zittern die Vorderbeine. Zusammenschnüren der Hinterpfote ruft Streckkrämpfe hervor (Trousseau). Manchmal spontane Streckkrämpfe der Hinterbeine. Noch am 4. Juli waren Zeichen der Tetanie nachweisbar. Leichter Tremor im ganzen Körper. Trousseausches Zeichen positiv. Keine Parese. Vom 10. Juli an war das Tier ganz normal. Keine Kachexie. Kein Haarausfall.

d) Mittelgroßer Bock, operiert am 1. Juni 1903. Am 4. Juni leichte Tetanie. Zitternde Bewegungen, aber kein fibrilläres Muskelwogen. Mitunter Streckkrämpfe in den Vorder- und Hinterbeinen. Am 9. Juni waren alle Erscheinungen verschwunden. Später struppiges Haar, Abmagerung, leichte Apathie.

e) 2 dreimonatliche Kaninchen und ein großer albinotischer Bock wiesen nie Zeichen von Tetanie auf. Die 2 kleineren Tiere bekamen später Zeichen leichter Kachexie.

Die Beobachtungsdauer aller dieser Tiere betrug zwischen 3 und $3^1/_2$ Monaten. Die Operationen wurden im Juni und Juli 1903 ausgeführt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in allen Fällen eine vollkommene Übereinstimmung mit den in den einzelnen

Versuchen angegebenen Operationen. Insbesondere verdient hervorgehoben zu werden, daß in der Versuchsreihe IV nach Epithelkörperresten gefahndet wurde. Doch gelang es nie, solche an der Karotis oder Aorta ausfindig zu machen.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse unserer experimentellen Untersuchungen zusammen und vergleichen wir sie mit der einschlägigen Literatur, so gelangen wir trotz mancher widersprechenden Angaben zu einer Reihe bemerkenswerter Tatsachen.

Wir gehen dabei am besten von unseren Versuchen an **Katzen** aus. In Übereinstimmung mit Vassale u. Generali[1] und Welsh[2] konnten wir in allen drei Fällen (IV. Versuchsreihe, p. 18 und 19), in denen die Exstirpation aller 4 Epithelkörper gelang, eine akute tödliche Tetanie beobachten. Wir heben hier ausdrücklich hervor, daß sich diese Tetanie in nichts unterschied von dem Krankheitsbild, das sogenannte »total thyreoidektomierte« Katzen[3] darbieten. Die der Epithelkörperchen beraubten Katzen zeigten wie die total thyreoidektomierten Kontrolltiere: charakteristische fibrilläre Zuckungen in den verschiedensten Muskelgebieten, heftiges über den ganzen Körper sich erstreckendes Zittern, klonische und tonische Zuckungen einzelner Muskelgruppen sowie leichtere und schwerere tetanische Krämpfe des ganzen Körpers. Dabei waren meist auch durch Druck auf die Pfote Krämpfe auszulösen (Trousseau'sches Phänomen) und ließ sich die Steigerung der galvanischen (Erb'sches Zeichen) und der mechanischen Übererregbarkeit der motorischen Nerven (Chvostek'sches Symptom) nachweisen. Mitunter rief das Beklopfen verschiedener Punkte (Oberschenkel, Wirbelsäule) lebhafte Zuckungen in einzelnen Körperpartien oder sogar allgemeine tetanische Krämpfe hervor. Sobald sich der Zustand verschlimmerte, machte sich

[1] L. c.

[2] L. c.

[3] Wir behalten den Ausdruck »totale Thyreoidektomie« (= Exstirpation der Schilddrüse und der Epithelkörperchen) nur der Kürze halber bei.

deutliche Dyspnoe und eine hochgradige Depression und Schläfrigkeit bemerkbar. Außer diesen Symptomen fielen noch eigenartige Bewegungsstörungen auf. Vor allem traten öfters, namentlich wenn sich die Tiere zum Gehen anschickten, vorübergehende Krämpfe in den Pfoten auf. Die vom Krampfe befallene Pfote führte dabei eigentümliche Bewegungen aus, die bald schleudernden glichen, bald wiederum den Eindruck hervorriefen, als wenn es sich um reflektorische Bewegungen handeln würde. Da diese Krämpfe hauptsächlich bei intendierten Bewegungen auftraten, bezeichnen wir sie nach Analogie solcher am Menschen beobachteten am besten als »Intentionskrämpfe«. Eine zweite Erscheinung, die insbesondere gegen das Lebensende zu beobachtet wurde, war eine Parese der Muskeln, die vornehmlich die hinteren Extremitäten betraf. Die Parese war entweder mit einem deutlich erkennbaren Rigor verbunden (spastische Parese) oder eine einfache schlaffe. Es ist von Interesse, daß in diesem Stadium oft die Auslösung des Trousseau'schen oder Chvostek'schen Phänomens unmöglich war, so daß die eigentlichen der Tetanie zugehörigen Symptome ganz oder fast ganz fehlten. Der bald darauf auftretende epileptiforme Krampfanfall zeigte dann wiederum die Tetanie in allen ihren Einzelheiten.

Von sonstigen Allgemeinerscheinungen sei noch auf die Apathie hingewiesen, die bei den der Epithelkörperchen beraubten Katzen deutlich vorhanden war. Der rapide Verlauf des Krankheitsbildes und die relativ geringe Zahl der Beobachtungen gestatteten nicht, allenfalls vorhandene Unterschiede gegenüber den total thyreoidektomierten und den nur der Schilddrüse beraubten Tieren festzustellen. Auch in Bezug auf die Dauer der Tetanie war keine sonderliche Verschiedenheit — wie sie manche Autoren, z. B. Vassale und Generali[1] annehmen — nachweisbar. Die drei Tiere überlebten die Entfernung der 4 Epithelkörperchen 6, respektive 4 und 7 Tage, so daß die Durchschnittszeit von $5^1/_2$ Tagen mit den bei total thyreoidektomierten Katzen erhobenen Befunden im allgemeinen übereinstimmen würde.

---

[1] L. c.

Wenn mithin auch feststeht, daß der Epithelkörper beraubte Katzen trotz der Unversehrtheit des größten Teiles ihrer Schilddrüse an akuter Tetanie sterben, so genügen doch — unserer Ansicht nach — diese Versuche nicht, um die physiologische Bedeutung der Epithelkörper bei der Katze einwandfrei zu erklären. Denn allen diesen Experimenten haftet der Mangel an, daß bei der Herausnahme der inneren Epithelkörper die Schilddrüse stets in mehr oder minder großer Ausdehnung mitverletzt worden war. Dieser Einwurf bleibt auch bei Berücksichtigung der Tatsache bestehen, daß der exzidierte oder mit dem Thermokauter versengte Schilddrüsenanteil einen verhältnismäßig sehr geringen Bruchteil des ganzen Organs ausmachte und die zurückgebliebene Schilddrüse bei der histologischen Untersuchung ein vollkommen normales Verhalten darbot. Bedeutungsvoll erscheinen deshalb als Ergänzung der Versuchsreihe IV die beiden folgenden Versuche.

Die Katze V*a*, der die Schilddrüse und die beiden inneren Epithelkörperchen exstirpiert worden waren, besaß nur mehr beide äußere Epithelkörper samt einer äußerst geringen Menge von Schilddrüsensubstanz, die dem rechten Epithelkörperchen anhing. Bei der anderen Katze V*b* gestattete die günstige Lage der Verhältnisse, die Schilddrüse samt drei Epithelkörperchen zu entfernen und ein äußeres Epithelkörperchen zu schonen. Dieses Tier hatte also nur mehr ein äußeres Epithelkörperchen, ohne die geringste Spur von Schilddrüse. Beide Tiere lebten viele Wochen lang und zeigten zwar die geschilderte, stetig zunehmende Apathie und Abmagerung, nicht aber irgend welche Erscheinungen am Muskelsystem. Trotz genauer Beobachtung waren nie irgend welche Erscheinungen von Tetanie, von einfacher oder spastischer Parese oder Paralyse nachweisbar. Erst die Entfernung der beiden Epithelkörperchen bei der Katze V*a* und des einen restierenden Epithelkörperchens bei Katze V*b* führte eine typische akute tödliche Tetanie herbei. Alle diese operativen Eingriffe wurden durch genaue mikroskopische Untersuchungen in Bezug auf ihre Exaktheit geprüft. Der Einwand, der gegen den ersten Versuch wegen des zurückgebliebenen minimalen Schilddrüsenrestes erhoben werden konnte, fällt bei dem Versuche V*b* weg,

welch letzterer in der Tat ein nach allen Richtungen hin völlig einwandfreies Experiment darstellt.

Gestützt auf unsere beiden Versuchsreihen IV und V gelangen wir also zu folgendem Ergebnis: die der vier Epithelkörper beraubte Katze erliegt einer tödlichen Tetanie und zeigt in der Regel einfache und spastische Lähmungen; die bloß der Schilddrüsensubstanz beraubte Katze bekommt weder Tetanie noch Paresen. Deshalb kann die bei der Entfernung aller vier Epithelkörperchen stattfindende Verletzung der Thyreoidea nicht die Ursache für die Tetanie und die Paresen abgeben. Alle diese Tatsachen sprechen also für die Annahme, daß bei der Katze die nach Herausnahme der Schilddrüse und der Epithelkörperchen oder nach der isolierten Entfernung der Epithelkörperchen auftretenden akuten tödlichen Erscheinungen (Symptomenkomplex der Tetanie und der Lähmungen) mit dem Ausfall der Epithelkörperchen in Zusammenhang zu bringen sind.

Es wäre ferner noch darauf hinzuweisen, daß die Exstirpation der beiden äußeren Epithelkörper bei der Katze symptomenlos verläuft; die Exstirpation der zwei äußeren und eines inneren Epithelkörpers bewirkte bei unserer Versuchsreihe III einmal vorübergehende Tetanie, das andere Mal war sie von keinen schädlichen Folgen begleitet. Ähnliche Resultate erzielten Welsh[1] bei Katzen und Vassale und Generali[2] bei Hunden. Interessant ist aber der Umstand, daß bei der dritten trächtigen Katze das zurückgebliebene innere Epithelkörperchen nicht hinreichte, um das Tier vor dem Tode zu schützen. Es bekam gerade im Gegenteil die akuteste Tetanie unter allen unseren Versuchstieren, indem es die Operation nur um 18 Stunden überlebte.

Hier liegt die Annahme nahe, daß dieser auffallend rapide Verlauf der Tetanie mit der Gravidität zusammenhängt, worauf auch die Beobachtungen von Lange[3] und Vassale[4] hin-

[1] L. c.
[2] Archives Italienn. de Biologie 1896, Bd. 26.
[3] Zeitschrift für Geburtsh. und Gynäk. 1899, Bd. 40.
[4] Archives Italienn. de Biologie. 1898, Bd. 30.

deuten. Lange wies im allgemeinen nach, daß trächtige Katzen viel größere Mengen von Schilddrüsensubstanz als normale Katzen benötigen, um vor Tetanie geschützt zu sein. Auf eine nähere Differenzierung zwischen Thyreoidea und Epithelkörperchen ließ er sich nicht ein. Dagegen hat Vassale eine sehr wichtige, hieher gehörige Mitteilung veröffentlicht. Eine große Jagdhündin bekommt nach Exstirpation von einem inneren und zwei äußeren Epithelkörperchen einige Anfälle von Tetanie, die endlich verschwinden. In bester körperlicher Verfassung wirft das Tier im folgenden Jahre 8 Junge, von denen 7 sehr kräftig sind und fortwährend an den Zitzen der Mutter liegen. Die Milchsekretion ist eine sehr reichliche. 5 Tage nach dem Partus tritt ein schwerer Anfall von Tetanie auf, der von hochgradiger Dyspnoe und Trismus begleitet ist. Große Dosen von Schilddrüsenextrakt bessern das Krankheitsbild. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es sich hier um eine Laktationstetanie bei einem Tier gehandelt hat, das im normalen Zustande noch fähig war, sich mit seinem inneren Epithelkörperchen vor Tetanie zu bewahren.

Wenn man bedenkt, daß die Gesundheit einer normalen Katze nur ein inneres Epithelkörperchen benötigt und man dabei berücksichtigt, daß das äußere Epithelkörperchen das innere an Größe weit übertrifft, so ergibt sich hieraus die Tatsache, daß viel weniger als der vierte Teil der de norma vorhandenen Epithelkörpersubstanz zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion genügt. Ich hoffe, in der nächstfolgenden Mitteilung genauere Zahlenverhältnisse bringen zu können.

Größere Schwierigkeiten bereitet die Deutung der Versuchsergebnisse beim **Affen**. Die Exstirpation der vier Epithelkörper mit möglichster Schonung der Thyreoidea gelang nur bei zwei Tieren. Der Grund hiefür ist, daß die Ausführung der Operation beim Macacus Rhesus wegen des verhältnismäßig sehr kurzen Halses, der tiefen Lage der Schilddrüse und der oft außerordentlichen Kleinheit dieses Organs auf mannigfache Hindernisse stößt. Beim Macacus VI waren die mit den inneren Epithelkörpern herausgenommenen Schilddrüsenanteile verschwindend klein; dagegen war beim Macacus VII, wo erst beim zweiten operativen Eingriff die Exstirpation der inneren

Epithelkörper gelang, der Verlust an Schilddrüsensubstanz ein etwas größerer.

Gegenüber den Katzen war hier wegen des mehr chronischen Verlaufs der Krankheitserscheinungen die sehr günstige Gelegenheit geboten, die einzelnen Symptome genauer zu verfolgen. Schon einige Tage nach der Entfernung der Epithelkörper zeigten die beiden Affen VI und VII fibrilläre Muskelzuckungen, die zuerst die Temporal- und Kaumuskeln befielen und sich im Laufe einiger Tage auf die oberen und unteren Extremitäten ausbreiteten. Zu diesem fibrillären Muskelwogen gesellte sich bald ein fein- und schnellschlägiger Tremor; schon jetzt war fast immer eine deutliche Übererregbarkeit der motorischen Nerven nachweisbar. Oft gelang auch die Auslösung von Muskelzuckungen durch Beklopfen verschiedener Körperteile, speziell der sensiblen Nerven. Langsam ging dann der Tremor im Laufe der nächsten Wochen in einen Rigor über, so zwar, daß beide Symptome eine Zeitlang nebeneinander bestanden. Die Apathie und Niedergeschlagenheit des Tieres nahm allmählich zu; bald stellten sich auch allgemeine tetanische Krämpfe ein. Sie begannen mit klonischen Zuckungen, die nach kurzer Dauer von tonischen Streckkrämpfen abgelöst wurden. Häufig wurde das Tier in rasch aufeinander folgenden Attacken von epileptiformen Krämpfen heimgesucht, während derer es mit geschlossenen Augen auf dem Rücken lag. War es anfallfrei, so saß es auf dem Boden des Käfigs in ganz charakteristischer Stellung: den Kopf vornüber gebeugt, die Oberarme an den Rumpf gepreßt, oft ein klägliches Geschrei ausstoßend. Es befand sich hiebei meist in einem Zustand von Somnolenz, worin es sich nicht wie gewöhnlich vor Angriffen flüchtete. In diesem Stadium traten noch einige bemerkenwerte Symptome zu Tage. So war man häufig in der Lage Krämpfe zu beobachten, die insbesondere bei intendierten Bewegungen in den Fingern auftraten. Wenn das Tier Nahrung zu ergreifen suchte, wurden die Finger oft krampfhaft gebeugt; erst nach mehrfachen Bemühungen gelang es dem Affen, die Finger zu strecken und die gewollte Bewegung auszuführen. Die Ansicht drängt sich auf, daß es sich hier um Intentionskrämpfe — ähnlich wie bei den Katzen —

handelte. Neben den spastischen Paresen beobachtete man auch mitunter schlaffe Lähmungen, die Arme und Beine betrafen. Manchmal hing ein Arm wie tot herab; das andere Mal wurde wieder ein Bein nachgeschleppt. Man konnte sich hiebei von der Schlaffheit der paretischen Extremität überzeugen. Von großer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß während des Auftretens dieser Störungen oft das Trousseau'sche und Chvostek'sche Phänomen fehlten, so daß man, abgesehen von einem leichten Rigor, keine deutlichen Anhaltspunkte für die Tetanie hatte. Häufig änderte sich aber nach Stunden oder Tagen das Bild; der Rigor trat deutlich hervor, epileptiforme Attacken beherrschten die Szene. Die beiden, der Epithelkörper beraubten Affen starben in einem schweren tetanischen Anfalle. Vergleichen wir dieses Krankheitsbild mit den Erscheinungen, wie sie die total thyreoidektomierten Affen III, IV und V aufwiesen, so können wir hinsichtlich *der Tetanie, der Intentionskrämpfe, der schlaffen Paresen und Kontrakturen eine vollkommene Identität* feststellen.

Welche Unterschiede zeigen sich aber zwischen beiden Versuchsreihen? Vor allem verdient die Tatsache Erwähnung, daß die Dauer der Tetanie eine verschieden lange war.

Affe III (total thyreoidektomiert) überlebte die Operation 120 Tage
Affe IV » » » » » 9 Tage
Affe VI (der Epithelkörperchen beraubt) überlebte die Operation ....58 Tage
Affe VII (der Epithelkörperchen beraubt) überlebte die Operation ....47 Tage.

Die Zahl der hier in Betracht kommenden Versuche ist zu gering und die einzelnen Zahlen sind zu verschieden, um einen sicheren Schluß zu gestatten.

Was die sonstigen Symptome anbelangt, so muß darauf hingewiesen werden, daß an den beiden der Epithelkörper beraubten Affen VI und VII die Hinfälligkeit und Apathie Hand in Hand mit den anderen Erscheinungen immer mehr zunahm, daß sie aber nicht jene hohen Grade von Stumpfsinn erreichte, wie sie insbesondere der Affe III und zeitweilig auch Affe V aufwiesen. Es ist zwar nicht möglich, einen ganz durchgreifenden Unterschied zu statuieren, doch scheint es

naheliegend, daß ein Teil der bei total thyreoidektomierten Affen beobachteten allgemeinen Depression und Apathie Folge des Ausfalls der Epithelkörperchen war.

Sehr prägnant ist der Unterschied zwischen beiden Versuchsserien hinsichtlich der trophischen Störungen der Haut, des Haarausfalls und der Anämie. Während die total thyreoidektomierten Makaken III, IV und V einen äußerst hochgradigen Haarausfall und eine große Blässe darboten, zahlreiche Schrunden, Exkoriationen und eitrige Geschwüre an den verschiedensten Hautpartien bekamen und die Affen III und V eine deutliche, wenn auch vorübergehende Schwellung der oberen Augenlider zeigten, wurden alle diese Erscheinungen bei den Affen VI und VII vermißt. Man dürfte deshalb diese trophischen Störungen auf den Ausfall der Schilddrüse selbst beziehen. Wachstumsstörungen kamen bei unseren Versuchstieren wegen ihres vorgeschrittenen Alters nicht in Betracht.

Erwähnenswert sind auch die Versuche an den Affen I und II. Der Affe I bot nach Herausnahme der äußeren Epithelkörper keine Ausfallserscheinungen dar. Der Makak II machte nach der Exstirpation von drei Epithelkörperchen eine leichte Tetanie durch, die wieder abklang und keine Symptome zurückließ. Berücksichtigt man die außerordentliche Kleinheit der inneren Epithelkörper beim Affen, so ergibt sich hieraus die Tatsache, daß der Affe mit weniger als dem vierten Teile seiner Epithelkörperchen ohne Schaden zu leben vermag.

Bei der Deutung unserer an Affen ausgeführten Experimente stoßen wir auf zweierlei Schwierigkeiten. Vor allem erweist sich der Umstand, daß wir über keine komplementären Beobachtungen an schilddrüsenlosen Affen — analog den Katzen V *a* und V *b* — verfügen, als ein großer Mangel. Der Grund hiefür ist darin zu suchen, daß in keinem Falle ein oder zwei von der Schilddrüse zu isolierende Epithelkörperchen vorgefunden wurden.

Ganz abgesehen hievon unterscheidet sich aber auch der subakute und chronische Verlauf der Tetanie beim total thyreoidektomierten und der Epithelkörperchen beraubten Affen von dem an Katzen beobachteten Symptomenbilde. Wie

eingangs auseinandergesetzt ist, bildete dies den Grund, weshalb in erste Linie der Affe zum Versuchsobjekt gewählt wurde. Eine Erklärung dieser mehr chronischen Tetanie ist in mehrfacher Weise möglich. Zunächst wäre zu bedenken, daß die Entfernung desselben Organs bei verschiedenen Tierarten verschiedene Ausfallserscheinungen hervorruft; ferner muß die Annahme in Erwägung gezogen werden, daß beim Macacus Rhesus außer den vier mit der Schilddrüse zusammenhängenden Epithelkörperchen noch anderwärts solche Drüsen vorhanden seien. Man könnte ihren Sitz an der Karotis, der Aorta, dem Perikard vermuten. Gegen die Lage an der Karotis sprechen unsere mikroskopischen Befunde, die bei direkt darauf gerichteter Aufmerksamkeit solche vermissen ließen. Die Annahme von Epithelkörperchen an der Aorta oder am Perikard, analog der in diesen Gegenden nachgewiesenen akzessorischen Schilddrüsen, ist jedenfalls in Erwägung zu ziehen; mikroskopische Untersuchungen an jugendlichen Tieren und entwickelteren Embryonen werden hier Aufklärung bringen. Wiewohl gegenwärtig über diesen Punkt keine näheren Aufschlüsse möglich sind, so reicht die Annahme von vorderhand unbekannten Epithelkörperchen beim Affen zur Erklärung des chronischen Verlaufes der tödlichen Tetanie nicht vollkommen aus. Es spricht nämlich dagegen der Umstand, daß die Affen trotz des chronischen Verlaufes der Tetanie ihr schließlich doch erliegen, wie dies auch die beiden nur der Epithelkörper beraubten Makaken VI und VII zeigten. Die supponierten Epithelkörper müßten wenigstens in einem Teil der Fälle die Affen vor der tödlichen Tetanie bewahren, ähnlich wie bisweilen bei Katzen das eine innere Epithelkörperchen im Stande ist, das Tier selbst nach einer vorübergehenden Tetanie vom Tode zu retten. Deshalb liegt es nahe, neben der Annahme von anderweitig gelegenen Epithelkörperchen noch andere Momente in Betracht zu ziehen: in erster Linie den Umstand, daß die Affen als Pflanzenfresser einen anderen Stoffwechsel besitzen als die Katzen. Dann könnten gewisse im Pflanzenfresser entstehende Stoffwechselprodukte von den Epithelkörpern leichter neutralisiert werden als beim Fleischfresser. Gestützt wird diese Annahme durch zahlreiche Versuche, die zeigten, daß total thyreo-

idektomierte Fleischfresser bei Fütterung mit Milch seltenere und schwächere Anfälle von Tetanie bekamen (Breisacher,[1] Blum[2] u. a). Zukünftiger Forschung bleibt es vorbehalten, diese verwickelten Beziehungen zu lösen. Vorderhand kann man aus obigen Versuchen nur mit Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Epithelkörper beim Affen mit der Tetanie, den schlaffen Lähmungen und Kontrakturen zusammenhängen. Der sichere Nachweis steht aber noch aus.

Endlich müssen noch die am Macacus V beobachteten Erscheinungen einer Besprechung unterzogen werden. Dieser Affe reagierte auf die Herausnahme der Thyreoidea und der Epithelkörperchen in der gewöhnlichen Weise. Er wurde apathisch, bekam häufig tetanische Anfälle, zeigte eine Schwellung der oberen Augenlider und Haarausfall. Nach sechs bis acht Wochen begannen sich die Störungen rückzubilden. Das Tier wurde wieder lebhafter, verlor allmählich die Tetanie und sprang schließlich mit beträchtlicher Lebendigkeit im Käfig herum. In der letzten Zeit wurden nur in einem größeren Intervall zwei epileptiforme Anfälle beobachtet. Die anatomische Untersuchung des nach acht Monaten getöteten Tieres ergab in der Gegend des rechten Schildknorpels einen ungefähr linsengroßen Schilddrüsenrest, der in frischem Zustande 0·05 *g* wog. Die mikroskopische Untersuchung lehrte, daß er aus normalem Schilddrüsengewebe bestand. Nirgends waren auch nur die geringsten Mengen von Epithelkörpergewebe nachweisbar. Die Untersuchung der zurückgebliebenen Schilddrüse mittels der Heidenhain'schen Eisenhämalaunfärbung ergab das Fehlen von Karyokinesen. Es handelte sich hier jedenfalls um ein bei der Operation zurückgebliebenes Schilddrüsenstück, das möglicherweise infolge vikariierender Hypertrophie an Umfang zugenommen hatte. Hiefür würde auch der Umstand sprechen, daß das Tier anfangs alle charakteristischen Ausfallserscheinungen zeigte, die aber später fast vollständig zurückgingen. Ähnliche Beobachtungen sind beim Menschen und bei Tieren schon mehrere

---

[1] Arch. f. Anat. und Phys. 1890.

[2] Virchow's Archiv. Bd. 158, 1899.

Male gemacht worden. Dagegen bereitet die Erklärung der Tatsache, daß die Tetanie und die Spasmen zurückgingen, große Schwierigkeiten, da alles Epithelkörperchengewebe fehlte. Die Annahme, daß das Schilddrüsengewebe die Funktion der Epithelkörper übernommen hatte, muß zurückgewiesen werden, da uns vikariierende funktionelle Beziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen bisher unbekannt sind. Die Erklärung der eigenartigen Erscheinungen beim Macacus V ist also in einer anderen Richtung zu versuchen; wahrscheinlich handelt es sich um Epithelkörper, deren Lage wir vorderhand nicht kennen oder um sehr komplizierte uns vorläufig noch fremde Mechanismen.

Unsere Versuchsergebnisse an **Kaninchen** sind so verschiedenartig, daß sie vorderhand eine einwandfreie Erklärung nicht zulassen. Die beiden Kaninchen der I. Versuchsreihe — ein junges und ein halberwachsenes — zeigten nach Herausnahme der Schilddrüse und der vier Epithelkörper eine leichte, aber vorübergehende Tetanie. Die drei Kaninchen der II. Versuchsreihe zeigten keine krankhaften Störungen, gingen aber plötzlich zu Grunde. Die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß sie einem akuten tetanischen Anfall erlegen sind. Wie dem auch sei, die große Mehrzahl der total thyreoidektomierten Tiere bot bei monatelanger Beobachtungsdauer zwar Zeichen von chronischer Kachexie, aber nicht das geringste Symptom der Tetanie oder der schlaffen und spastischen Lähmung dar. Dieses negative Resultat veranlaßte uns, vorderhand die schwierigen Versuche mit isolierter Epithelkörperexstirpation nicht aufzunehmen, zumal die hieher gehörigen Mitteilungen aus der Literatur auch zu recht divergenten Ergebnissen geführt haben.

Soweit ein Überblick über unsere Versuche und die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen einen Schluß erlaubt, läßt sich gegenwärtig nur folgendes aussagen: Es erscheint vor allem die Tatsache auffallend, daß in allen jenen Fällen, wo Kaninchen unter akuten tetanischen Erscheinungen zu Grunde gingen, eine Exstirpation der Epithelkörper (entweder mit der Schilddrüse oder ohne sie) vorgenommen worden war. Ordnet man ferner die zahlreichen Versuche in Bezug auf die positiven

und negativen Ergebnisse, so gewinnt man den Eindruck, daß die Kaninchen nach Epithelkörperexstirpation teils rasch zu Grunde gehen, teils vollkommen gesund bleiben; Übergangsfälle mit chronischer Tetanie — wie man sie bei Affen gewöhnlich antrifft — zählen hier zu den Seltenheiten. Diese Schlußfolgerungen weisen darauf hin, daß das negative Ergebnis der Epithelkörperentfernung beim Kaninchen auf, ihrer Lage nach unbekannte Epithelkörper zurückzuführen sei, die für sich allein die Funktion zu erfüllen vermögen. Wir waren auch schon im Stande, bei einem total thyreoidektomierten Kaninchen der Versuchsreihe IV*e*, das keine Tetanie hatte, ein an der Karotis gelegenes Epithelkörperchen aufzufinden, wogegen ein anderes Kaninchen diesen Befund vermissen ließ. Es handelt sich darum, in Zukunft auch die Aorta und das Perikard in Bezug auf die Anwesenheit von solchen Drüsen zu untersuchen. Inwieweit außerdem der Umstand, daß die Kaninchen zu den Pflanzenfressern gehören, bei den mehr chronisch verlaufenden Tetanien und bei den Tieren mit negativem Befund in Betracht kommt, bleibt weiterer Forschung vorbehalten.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind also — kurz zusammengefaßt — folgende: Für die Katze steht die Tatsache fest, daß die vier Epithelkörperchen notwendig sind, um das Tier am Leben zu erhalten. Ihr Wegfall erzeugt akute, tödliche Tetanie, nicht selten auch Lähmungserscheinungen. Selbst sehr große Anteile der Thyreoidea sind nicht im stande, für die Epithelkörperchen vikariierend einzutreten. Beim Affen stehen die Epithelkörperchen in enger Beziehung zur Tetanie. Eine einwandsfreie Erklärung für den mehr chronischen Verlauf der Tetanie läßt sich vorderhand nicht geben; neben uns noch ganz unbekannten Faktoren kommen die Annahme von anderwärts gelegenen Epithelkörperchen und der Umstand, daß die Affen als Pflanzenfresser einen anderen Stoffwechsel besitzen, in erster Linie in Betracht.

Für das Kaninchen ist die Bedeutung der Epithelkörperchen noch keineswegs mit Sicherheit festgestellt. Wahrscheinlich spielen Epithelkörperchen, deren Lage wir vorderhand nicht kennen, bei diesem pflanzenfressenden Tiere eine Rolle.

Der Nervus mylohyoideus des Menschen und der Säugetiere

von

Dr. Siegmund v. Schumacher,

Privatdozent für Anatomie.

Aus der II. anatomischen Lehrkanzel der k. k. Universität in Wien.

(Mit 1 Tafel.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1904.)

Gelegentlich der Präparation der Kopfnerven bei einem Reh fiel mir eine Anastomose zwischen dem N. mylohyoideus und N. facialis auf. Da ich eine ähnliche Verbindung auch bei anderen Tieren nachweisen konnte und da es sich weiterhin herausstellte, daß der in den meisten Lehrbüchern der menschlichen Anatomie als rein motorisch hingestellte N. mylohyoideus bei Tieren häufig einen größeren sensiblen als motorischen Faseranteil leitet, schien es mir der Mühe wert, etwas näher auf diesen Nerven einzugehen.

Gerade das Gebiet der vergleichenden Anatomie des peripheren Nervensystems ist bisher allen anderen Systemen gegenüber recht stiefmütterlich behandelt worden, obwohl einzelne Fragen auch auf diesem Gebiete der Anatomie, ebenso gut wie auf irgendeinem anderen nur durch vergleichende Untersuchungen gelöst werden können. Der Grund, weshalb dieses Gebiet verhältnismäßig selten betreten wird, mag wohl der sein, daß die makroskopische Darstellung feinerer Nerven eine recht zeitraubende Geduldprobe bildet und viel weniger Abwechslung bietet als irgendeine entwicklungsgeschichtliche oder histologische Untersuchung.

Wenn auch das tierische Material, das vorliegender Mitteilung zugrunde liegt, keineswegs als groß bezeichnet werden kann, so wirft doch der Vergleich der einzelnen Befunde Licht auf einige dunkle Punkte, die den N. mylohyoideus betreffen.

Die Darstellung der Nerven erfolgte in der Regel ohne Zuhilfenahme irgendeines optischen oder chemischen Hilfsmittels. Nur in Ausnahmsfällen mußte ich mich einer Lupe bedienen oder es kam Essigsäure zur Anwendung, um die feinsten sensiblen Nervenstämmchen in der Haut leichter verfolgen zu können. Vor der Präparation wurden die Objekte gewöhnlich in verdünnte (drei- bis fünfprozentige) Lösung von Formalin eingelegt, bis sie einen gewissen (nicht zu hohen) Grad von Härte erreicht hatten und dann auf längere Zeit in etwa 50prozentigen Alkohol gebracht.

Der N. mylohyoideus des Menschen.

In den meisten Lehr- und Handbüchern der menschlichen Anatomie wird der N. mylohyoideus als rein motorischer Nerv für den M. mylohyoideus und den vorderen Bauch des M. digastricus hingestellt. Er entspringt vom N. alveolaris inferior oberhalb des Eintrittes des letzteren in das Foramen mandibulare, verlauft zunächst im Sulcus mylohyoideus, in dem er von straffem Bindegewebe überlagert wird und so in seiner Lage vollkommen fixiert erscheint; an der Stelle, an der der Sulcus mylohyoideus aufhört, löst sich auch der Nerv etwas mehr vom Unterkiefer los und lagert sich unmittelbar an die Außenseite des Diaphragma oris an, um sich in Zweige für dieses und den vorderen Bauch des M. digastricus aufzulösen.

Einige Autoren beschreiben einen Hautast des N. mylohyoideus, der, am medialen Ansatzrande des vorderen Bauches des M. digastricus austretend, in der Haut der Kinngegend oder Unterkinngegend sein Ende findet. Wenn es auch nach den in der Literatur vorliegenden Angaben nicht zweifelhaft sein konnte, daß der N. mylohyoideus einen Hautast gelegentlich abgibt, so wurde doch bis jetzt keine systematische Untersuchung an größerem Material ausgeführt, die einen Anhaltspunkt über die Häufigkeit dieses Vorkommnisses geben

könnte. Daher unternahm ich es, an mehreren menschlichen Leichen den N. mylohyoideus darzustellen mit besonderer Rücksichtnahme auf das Vorkommen eines Hautnerven.

Die Präparation des Nerven erfolgte stets in der Weise, daß der Unterkiefer beiderseits exartikuliert, die Kaumuskeln möglichst knapp an ihrem Ursprung abgetrennt und ebenso der N. lingualis und alveolaris inferior möglichst nahe an der Schädelbasis durchschnitten wurde. Hierauf wurde jederseits vom Ohr bis zum Mundwinkel ein Schnitt geführt, der Haut und Weichteile durchtrennte, so daß nach Durchschneidung des weichen Gaumens der Unterkiefer samt Zunge, Muskeln und Hautbekleidung zur weiteren Präparation abgenommen werden konnte. Zunächst suchte ich den Stumpf des N. alveolaris inferior auf, verfolgte, von hier ausgehend, den weiteren Verlauf des Nerven und den N. mylohyoideus von innen her. Namentlich zur Darstellung der Hautäste ist die angegebene Präparation von innen nach außen bei weitem der von außen nach innen gehenden vorzuziehen.

Bei letzterem Vorgehen müssen naturgemäß die Hautnerven bei ihrem Eintritt in die Cutis durchschnitten werden und sind viel schwerer aufzufinden, als wenn man sie von ihrem Abgange von den Hauptästen aus peripher verfolgt. Dieser Darstellungsart von innen nach außen bediente sich auch Zander (28), wie bekannt, mit bestem Erfolge zur Klarlegung der Verteilung der sensiblen Kopfnerven.

Zur Untersuchung gelangten die Nn. mylohyoidei bei 20 Leichen, 13 männlichen, 6 weiblichen und 1 kindlichen. Stets wurden die Nerven auf beiden Seiten dargestellt.

Das Anfangsstück des Nerven erscheint von straffem Bindegewebe überlagert und gelegentlich kann, wie schon längst bekannt, an Stelle des Bindegewebes sich Knochenmasse entwickeln, so daß der Sulcus mylohyoideus auf eine Strecke weit in einen Kanal umgewandelt wird. Einen derartigen vollständigen Abschluß der Rinne zu einem Kanal fand ich nur in drei Fällen. Starke Vertiefungen der Rinne kommen häufig vor, so daß der Nerv nahezu in seinem ganzen Umfange von Knochen begrenzt wird. Andrerseits kann aber auch die Rinne nur ganz seicht, kaum angedeutet sein, wobei

dann der Nerv auch weniger fest in seiner Lage fixiert erscheint.

Die Muskeläste lösen sich vom Nerven erst los, nachdem er den Sulcus mylohyoideus verlassen hat und nicht mehr so innig an den Knochen angeschmiegt verlauft als in seinem Anfangsstücke. Die Äste für den M. mylohyoideus sind stets in der Mehrzahl (durchschnittlich drei) vorhanden, während für den vorderen Bauch des M. digastricus gewöhnlich ein Ast, seltener zwei Äste entsendet werden. Während erstere seitlich vom Stamm abgehen, bildet letzterer mit dem Hautast und den später zu erwähnenden feinen Nerven für die Löchelchen unterhalb der Spina mentalis die unmittelbare Fortsetzung des Nervenstammes.

Ramus submentalis.

Valentin (27) und Krause (14) erwähnen Äste des N. mylohyoideus für die Haut der Kinngegend, desgleichen Schwalbe (23) und Gegenbaur (8) feine Endästchen des Nerven für die Haut des Kinnes und der Unterkinngegend.

Nach Frohse (7) liefert der Nerv nur selten Hautzweige. Zander (28) schließt sich der Ansicht Frohse's an.

Faesebeck (5) beschreibt Verbindungen des N. mylohyoideus mit dem Plexus mentalis und dem Plexus subcutaneus colli.

Meckel (20) und Henle (11) ist der Hautast des N. mylohyoideus gleichfalls nicht entgangen, nur haben sie ihn nicht als solchen erkannt, sondern für einen Muskelast gehalten. Meckel läßt einen Endast des Nerven sich um den unteren Rand des Unterkiefers nach oben wenden und im queren Kinnmuskel endigen. Henle sagt, daß ein Nervenzweig am medialen Rande des vorderen Bauches des M. digastricus dicht hinter dem Kinn in dem das Kinn umgürtenden Teil des M. triangularis und im vorderen Teile des M. subcutaneus colli sein Ende findet.

Ist ein Hautast des N. mylohyoideus vorhanden, so liegt derselbe in der Regel nahe am Unterkiefer zwischen der Ansatzlinie des M. mylohyoideus und dem vorderen Bauche des M. digastricus (Fig. 1). Er wird von der Arteria submentalis

begleitet. Weiterhin gelangt der Nerv gegen die Mittellinie an den medialen Ansatzrand des zweibauchigen Muskels, biegt hier nach außen um und zerfällt nun rasch in seine Endäste. Diese müssen, um zur Haut zu gelangen, zunächst die in dieser Gegend gelagerten Hautmuskeln — den M. transversus menti, falls ein solcher vorhanden ist, oder den medialsten Anteil des Platysma — durchsetzen. Die Entscheidung der Frage, ob nicht ein Teil der Nervenfasern in den Hautmuskeln ihr Ende finden, wie dies Meckel (20) und Henle (11) angenommen haben, ist nicht leicht zu fällen. Ich wendete diesem Punkte die größte Aufmerksamkeit zu und kann mit Bestimmtheit behaupten, daß alle Anteile des betreffenden Nervenzweiges in die Haut gelangen; daß somit das Gesetz der motorischen Versorgung der mimischen Muskulatur durch den N. facialis auch hier keine Ausnahme erleidet.

Auffallend ist zunächst der Umstand, daß der N. mylohyoideus in der Mehrzahl der Fälle nicht auf beiden Seiten einen Hautast entsendet, sondern nur auf einer Seite, ein Verhalten, das bisher von keinem Forscher hervorgehoben wurde. Da der Hautast nahezu in der Mittellinie sich in seine Äste zerteilt und diese nach beiden Seiten hin ziemlich gleichmäßig entwickelt sind, so geht daraus hervor, daß der Nerv nicht ausschließlich auf der Ursprungsseite, sondern auch auf der gegenüberliegenden Gesichtshälfte sein Ende findet. Ein derartiges Übergreifen von sensiblen Ästen von der einen auf die andere Gesichtshälfte wurde von Zander (28) als die Regel für alle sensiblen Äste des Kopfes erkannt, die das an die Mittellinie angrenzende Hautgebiet zu versorgen haben, so daß demnach zu beiden Seiten der Mittellinie eine schmale Zone besteht, die gemeinsam von rechtsseitigen und linksseitigen Nerven versorgt wird. Auch an Hautzweigchen des N. mylohyoideus fand Zander diese Regel bestätigt.

Das Hautversorgungsgebiet des N. mylohyoideus reicht, wie schon erwähnt, für gewöhnlich von der Mittellinie ziemlich gleich weit nach rechts und links, gleichgültig, ob nur ein einseitiger oder beiderseitiger Hautnerv entwickelt ist. Die Größe des durch den N. mylohyoideus versorgten Haut-

gebietes schwankt ziemlich erheblich, wie dies ja auch von Zander für die Versorgungsgebiete aller übrigen sensiblen Gesichtsäste nachgewiesen wurde. Bei guter Ausbildung eines einseitigen oder beiderseitigen Hautastes des N. mylohyoideus versorgt er ein Hautgebiet an der Kinn- und Unterkinngegend, das zirka 4 bis 5 *cm* breit und 3 *cm* hoch ist. Der Kinnvorsprung würde annähernd in die Mitte dieses Gebietes zu liegen kommen. Das betreffende Feld würde nach oben an das Versorgungsgebiet des N. mentalis, seitlich und nach unten an das der Cervicalnerven sich anschließen.

Bekanntlich wurde von Zander eingehend nachgewiesen, daß viele Hautstellen am Gesicht in das Gebiet zweier oder sogar mehrerer Nerven fallen und daß mit Unrecht die Grenzen zwischen den Gebieten der Cervicalnerven und Trigeminusästen oder zwischen dem ersten, zweiten und dritten Trigeminusast als scharfe angegeben werden.

Auch das Gebiet des N. mylohyoideus scheint, wenigstens nach oben hin, gegen das Gebiet des N. mentalis nicht scharf abgegrenzt zu sein und wahrscheinlich dürfte dies im seitlichen und unteren Anteile gegenüber dem Gebiete der Cervicalnerven ebenfalls der Fall sein, so daß wenigstens die Randteile des erwähnten Hautabschnittes nicht vom N. mylohyoideus ausschließlich versorgt würden.

Die Grenze zwischen dem Hautgebiete des N. trigeminus und der Cervicalnerven wird gewöhnlich durch die sogenannte Scheitel-Ohr-Kinnlinie angegeben, die allerdings von den verschiedenen Autoren in ihrem Verlauf etwas verschieden dargestellt wird, im allgemeinen aber nach unten höchstens bis zum Kinnrande reichen soll. Nach Sensibilitätsprüfungen, die hauptsächlich an Personen mit Syringomyelie angestellt wurden, kommt v. Sölder (24) zur Aufstellung einer Grenzlinie des Trigeminusgebietes, die in der Kinngegend 2 bis 3 *cm* hinter dem Kinnrande verläuft. Dieselbe Grenzlinie nehmen auch Hahn (10) und Schlesinger (22) an.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß das Trigeminusgebiet nicht am Kinn sein Ende finden muß, sondern in der Mehrzahl der Fälle etwas weiter nach abwärts in die Unterkinngegend reicht, wenn

etwa ein Hautast des N. mylohyoideus vorhanden ist. Der N. mentalis dürfte für gewöhnlich nicht die Haut bis unter den Kinnrand herab versorgen. Nach dem Gesagten würden demnach die Ergebnisse der klinischen Untersuchung mit den anatomischen Befunden, in diesem Punkte wenigstens, in Einklang stehen.

Zander (28) weist darauf hin, daß Sensibilitätsprüfungen nach Entfernung des Ganglion semilunare sich mit den anatomischen Untersuchungsergebnissen insoferne decken, als in derartigen Fällen [fünf Fälle von Krause (16), ein Fall von Zander] nach der Operation immer ein an die Mittellinie grenzender schmaler Hautbezirk empfindlich blieb. Diese Erscheinung wird durch das Übergreifen der sensiblen Endäste von der einen auf die andere Körperhälfte erklärlich.

Stellen wir uns nun den Fall vor, daß das Ganglion semilunare bei einem Menschen entfernt wird, der nur auf der Seite der Operation einen Hautast des N. mylohyoideus besitzt. Wir würden nach der Operation die entsprechende Gesichtshälfte anästhetisch finden, mit Ausnahme eines schmalen Streifens längs der Mittellinie. Im Bereiche des unteren Abschnittes der Kinngegend und des oberen der Unterkinngegend würde aber die anästhetische Zone nicht nur die Mittellinie erreichen, sondern sogar dieselbe überschreiten, so weit eben das Hautgebiet des N. mylohyoideus reicht.

Wenn Frohse (7) und Zander (28) einen Hautast des N. mylohyoideus als ein seltenes Vorkommnis bezeichnen, so kann ich dies auf Grund meiner Untersuchungen nicht behaupten; im Gegenteil, ich finde einen ein- oder beiderseitigen Hautast, wenn auch nicht ganz regelmäßig, so doch in der Mehrzahl der Fälle.

Nachstehend gebe ich eine Übersichtstabelle über das untersuchte Material.

Körperseite. Bei beiderseitigem Vorkommen des Hautastes bleibt zwar die Hauptmenge der Fasern auf der Ursprungsseite des Nerven, ein kleinerer Faseranteil überkreuzt die Fasern des Hautastes der anderen Seite in der Mittellinie, während man, wie schon erwähnt, bei nur einseitigem Hautaste die Fasern ziemlich gleichmäßig zu beiden Seiten der Mittellinie ausgebreitet findet.

Hautäste des N. mylohyoideus mit dem geschilderten Verlauf in Begleitung der A. und V. submentalis, die nicht den Knochen durchsetzen, sondern, unter dem Unterkiefer wegziehend, zur Haut gelangen, sind immer von ganz ansehnlicher Dicke, so daß ihre Darstellung bis zu ihrer weiteren Verteilung keine großen Schwierigkeiten bereitet, vorausgesetzt, daß man den angegebenen Weg der Präparation von innen nach außen einschlägt. Die Verlaufsrichtung und Lage der betreffenden Hauptäste bleibt immer dieselbe, wenigstens konnte ich keine diesbezüglichen Abweichungen an meinem Materiale feststellen.

Ich wende mich nun zur Besprechung eines dünnen Astes des N. mylohyoideus, welcher bisher, so weit ich wenigstens die diesbezügliche Literatur überblicke, keine Erwähnung gefunden hat. Es ist dies ein Nervenfädchen, das unterhalb der Spina mentalis in den Unterkieferknochen eindringt (Fig. 1, *KA*). Medial von der Fossa digastrica findet man nahe der Mittellinie und nahe dem unteren Kieferrande gewöhnlich ein oder mehrere kleinste oder etwas größere Löchelchen (Fig. 2, *F*). Diese Löchelchen wechseln in Bezug auf Zahl und Anordnung an den einzelnen Unterkiefern. In manchen Fällen findet man knapp jederseits neben der Mittellinie ein Löchelchen; mitunter ist nur auf der einen Seite eines vorhanden und fehlt auf der anderen oder es liegt ein Löchelchen genau in der Mittellinie. Schließlich können Löchelchen an dieser Stelle vollkommen fehlen oder endlich deren mehrere auf jeder Seite vorhanden sein. In eines dieser Löchelchen tritt nun entweder nur auf einer oder auf beiden Seiten ein feines, aus dem N. mylohyoideus kommendes Fädchen ein.

In manchen Fällen (vergl. Tabelle 1) gelang es mir allerdings nicht, ein derartiges Nervenstämmchen nachzuweisen; es wäre aber immerhin möglich, daß es vorhanden war und nur wegen seiner Feinheit nicht dargestellt werden konnte. Jedenfalls läßt sich behaupten, daß die Ausbildung des erwähnten Astes schwankt. Niemals sah ich denselben aber an Stärke einem Hautast gleichkommen.

Das in Sprache stehende Stämmchen ist sowohl bei vorhandenem als auch bei fehlendem Hautaste nachzuweisen und gerade in letzterem Fall erscheint es stärker ausgebildet als in ersterem. Fehlt der Hautast, so stellt der Knochenast die Fortsetzung des Stammes des N. mylohyoideus dar und verläuft mit Zweigen der A. und V. submentalis. Ist Hautast und Knochenast auf derselben Seite vorhanden, so zweigt letzterer gewöhnlich schon in ziemlich beträchtlicher Entfernung von der Spina mentalis von ersterem ab und folgt ihm in seinem weiteren Verlaufe bis zum Eintritt in den Knochen (Fig. 1) Der Knochenast wird mitunter streckenweise von Bündeln des M. mylohyoideus überlagert, so daß seine Darstellung dadurch noch erschwert wird.

Erwähnt sei, daß mit dem Nerven auch ein Arterienzweigchen der A. submentalis und ein Venenzweigchen der entsprechenden Vene in den Knochen ein- respektive austritt. Da die makroskopische Darstellung von Vene, Arterie und Nerv bis zum Eintritt in das Knochenkanälchen Schwierigkeiten macht, so überzeugte ich mich von dem Vorhandensein dieser drei Inhaltsbestandteile des Knochenkanälchens an Schnitten. Es wurde von einem Unterkiefer, an dem ich auf beiden Seiten ein verhältnismäßig starkes Knochenästchen bis zum Eintritt in den Knochen darstellen konnte, das in Frage kommende Knochenstück herausgesägt, eingebettet, entkalkt und in frontaler Richtung geschnitten, so daß die Kanälchen unterhalb der Spina mentalis quer getroffen waren (Fig. 3). An den Schnitten sieht man die beiden Kanälchen und in jedem derselben den Nerven, eine kleinere Arterie und eine oder zwei Venen. Der übrigbleibende Raum erscheint von lockerem Bindegewebe und Fettgewebe ausgefüllt. Tiefer in den Knochen eindringend, teilen sich die größeren Kanälchen in kleinere

und ebenso auch die Nerven, so daß man in verhältnismäßig kleinen Kanälchen noch dünne Nervenbündel nachweisen kann. Schließlich fand ich dort, wo der Knochen infolge der zahlreichen Havers'schen Kanäle ein mehr spongiöses Aussehen darbietet, nichts mehr von den Nerven; sie scheinen vollständig zur Versorgung des Knochens herangezogen worden zu sein. Ich glaube nicht, wenigstens in diesem Falle, daß einzelne Nervenbündel den Knochen durchsetzen, um an der Vorderseite des Unterkiefers wieder als Hautäste zum Vorschein zu kommen. Daß dies gelegentlich vorkommen könnte, wäre nicht so unwahrscheinlich.

Aus der Betrachtung der obigen Tabelle 1 geht hervor, daß bei den 20 untersuchten Fällen sechsmal beiderseits und neunmal nur auf einer Seite ein Knochenast nachgewiesen werden konnte. Ob in den fünf übrigen Fällen wirklich ein derartiger Nervenzweig fehlte oder ob er nur so fein war, daß dessen Darstellung nicht glückte, mag dahingestellt bleiben.

Das Fehlen eines Hautastes bedingt keineswegs das Fehlen eines Knochenastes, sondern gerade im Gegenteile finden wir in drei Fällen, in denen der Hautast vollständig fehlte, beiderseits einen Knochenast und umgekehrt fehlte in zwei Fällen ein Knochenast, während beiderseits ein Hautast vorhanden war. Ist nur auf einer Seite ein Hautast vorhanden, so kann dafür auf der anderen Seite ein Knochenast vorkommen.

Überblickt man die Tabelle, so wird ersichtlich, daß an allen 20 Unterkiefern mindestens e i n e r der beiden Nn. mylohyoidei neben den motorischen auch sensible Fasern führte, denn es muß wohl auch der Knochenast als sensibel aufgefaßt werden. Von allen 40 Nn. mylohyoidei würden nur sechs rein motorisch gewesen sein, vielleicht noch weniger, wenn die Präparationsfehler in Betracht gezogen werden. J e d e n f a l l s l ä ß t s i c h a u s d e n a n g e f ü h r t e n D a t e n s o v i e l e n t n e h m e n, d a ß d e r N. m y l o h y o i d e u s i n d e r R e g e l a l s g e m i s c h t e r u n d n i c h t a l s r e i n m o t o r i s c h e r N e r v a u f g e f a ß t w e r d e n d a r f.

Es mag auf den ersten Blick auffallend erscheinen, daß ein kleiner Teil des Unterkiefers von einem anderen Nerven

und anderen Gefäßen versorgt wird als die Hauptmasse desselben. Diese Verhältnisse werden verständlich, sobald man die Entwicklung des Unterkiefers sich vor Augen hält.

Am Ende der Fötalperiode besteht der Unterkiefer aus zwei knöchernen Hälften, die in der Mittellinie noch nicht miteinander durch Knochen verbunden sind. Wie schon lange bekannt, erfolgt die knöcherne Verschmelzung der beiden Unterkieferhälften unter Vermittlung von Knochenkernen, die in der Mittellinie auftreten. Eine eingehende Beschreibung dieses Vorganges gibt Toldt (26).

Nach Toldt kommt es im neunten und zehnten Monate des embryonalen Lebens in der Fuge zwischen beiden Kieferhälften zu Wucherungen von Knochensubstanz. Es bilden sich selbständig etwa hirsekorngroße Knochenkerne aus, welche zur Zeit der Geburtsreife an der Kinnspitze aus der Tiefe der Fuge hervortreten und nach Gestalt und Zahl variabel sein können. In den ersten Lebensmonaten drängen sich dieselben immer mehr an die Oberfläche, füllen allmählich den sich etwas erweiternden Winkel in der Kieferfuge vollständig aus, ja treten sogar über dieselbe etwas hervor. Unter Vermittlung dieser Knochenkerne erfolgt die erste Verschmelzung der beiden Unterkieferhälften. Aus diesen Knochenkernen geht die ganze Protuberantia mentalis hervor; am unteren Kieferrande entstehen an der Stelle ihrer Verschmelzung mit der vorderen Kieferlamelle durch weitere umschriebene Knochenauflagerung die Tubercula mentalia. Auch die Spina mentalis geht, wie es scheint, wesentlich aus den medianen Knochenkernen hervor.

Aus dem Mitgeteilten sehen wir, daß das Kinn im wesentlichen seine Entstehung den medianen Knochenkernen verdankt. Dieses Knochengebiet, das erst zu einer Zeit entsteht, zu der der übrige Unterkiefer schon verhältnismäßig gut ausgebildet ist, bezieht nun seine Nerven und Gefäße nicht aus derselben Quelle wie letzterer, sondern wird von dem ihm zunächstliegenden N. mylohyoideus und der A. submentalis versorgt.

Bedenkt man, wie dies aus den medianen Knochenkernen hervorgehende Gebiet in seiner Größe individuell schwankt, je

nachdem ein stumpfes oder spitzes Kinn vorhanden ist, so ist es erklärlich, daß auch die hiefür bestimmten Nerven ihre Stärke entsprechend ändern müssen. Auch bezüglich des in der Medianebene entstehenden Knochens scheint dasselbe zu gelten wie für das darüber gelegene Hautgebiet, nämlich, daß nicht von beiden Körperhälften Nerven in dasselbe eintreten müssen, sondern daß ein Nervenast das ganze Gebiet zu beiden Seiten der Mittellinie versehen kann.

Mir scheint es wahrscheinlich, daß Hautast und Knochenast des N. mylohyoideus entwicklungsgeschichtlich zusammengehören. Stellen wir uns vor, daß beim Fötus ein sensibler Ast vom N. mylohyoideus in der gewöhnlichen Weise abgeht, bis gegen die Mittellinie hin verlauft und daß es nun dort zur Ausbildung der medianen Knochenkerne kommt. Der Nerv wird herangezogen zur Versorgung des sich neu bildenden Knochens und wird, falls er nur schwach und das neu gebildete Knochengebiet ein verhältnismäßig großes ist, vollständig für letzteres in Anspruch genommen, so daß für die Versorgung des Hautgebietes kein Faseranteil mehr übrig bleibt; der betreffende Hautabschnitt kann dann vom N. mylohyoideus der anderen Seite versorgt werden oder es müssen die Nerven benachbarter Hautgebiete auch das für gewöhnlich dem N. mylohyoideus zukommende Gebiet übernehmen.

Nachdem, wie es scheint, bei keinem Tiere mediane Knochenkerne am Unterkiefer entstehen, was begreiflich ist, da ja bei keinem Tier ein eigentliches Kinn entwickelt ist, so ist es verständlich, daß der N. mylohyoideus keinen Ast in den Knochen entsendet, wohl aber gewöhnlich einen starken Hautast für die Kinn- und Unterkinngegend. Letzterer wird wegen seines Verlaufes im Anschluß an die A. und V. submentalis und auch wegen seines Versorgungsgebietes beim Kaninchen als N. submentalis bezeichnet. Auch beim Menschen wäre die Bezeichnung Ramus submentalis des N. mylohyoideus berechtigt. Es müßte nur hinzugefügt werden, daß der R. submentalis des Menschen entweder nur in der Haut oder nur im Knochen sein Ende finden, oder endlich sowohl den aus den medianen Kernen hervorgegangenen Knochen als auch das zugehörige Haut-

stück versorgen kann. In diesem Sinne würde an allen 20 Unterkiefern, wenigstens auf einer Seite, ein R. submentalis zu finden gewesen sein und von allen 40 dargestellten Nn. mylohyoidei würden höchstens sechs keinen R. submentalis abgegeben haben.

Ramus dentolingualis.

Sappey (21) erwähnte als erster einen konstant vorkommenden, oft sehr starken Ast des N. mylohyoideus, der sich in den N. lingualis einsenkt und mit diesem weiter verlauft. Dieser anastomosierende Zweig ist der erste von den in den M. mylohyoideus eindringenden Zweigen; er findet aber nicht im Muskel sein Ende, sondern durchsetzt ihn nur, um zum N. lingualis zu gelangen. Denselben Zweig erwähnen auch Dursy (3) und Cruveilhier (2).

Zlobikowski (29) widmet dieser Anastomose eine spezielle Abhandlung, stimmt mit Sappey bezüglich der Beständigkeit derselben überein und fügt noch hinzu, daß sich der N. dentolingualis nicht mit dem N. lingualis verzweigt, wie dies Sappey angibt, sondern nach kurzem gemeinsamen Verlauf mit dem N. lingualis sich in zwei Fäden teilt, von denen der eine zum Ganglion submaxillare absteigt und dessen motorische Wurzel darstellt.

Krause (15) erwähnt die in Sprache stehende Anastomose als Varietät.

Henle (11) stellt die Beständigkeit eines den M. mylohyoideus durchbohrenden und zum N. lingualis ziehenden Zweiges des N. mylohyoideus in Abrede und ebenso faßt Schwalbe (23) das Vorkommen desselben als eine, wenn auch sehr häufige, Varietät auf.

An dem von mir untersuchten Materiale gelang es mir nur in einem Fall, einen R. dentolingualis nachzuweisen. In diesem Falle war der N. mylohyoideus auf der Seite, auf der er den anastomotischen Zweig abgab, von ganz ungewöhnlicher Stärke. Der erste vom N. mylohyoideus zum Diaphragma oris abgehende Zweig war ebenfalls außergewöhnlich stark, durchsetzte den Muskel nahe an dessen lateralen Rand und senkte sich dann in den N. lingualis ein, ohne weiter verfolgt werden

zu können. Wenn auch zugegeben werden mag, daß mir bei der Präparation das eine oder andere Mal ein derartiger, den Muskel durchbohrender Zweig entging, so kann ich doch mit Bestimmtheit behaupten, daß ein R. dentolingualis nicht als normal und konstant angesehen werden darf und somit auch die Ansicht Zlobikowski's, daß der N. mylohyoideus die motorische Wurzel für das Ganglion submaxillare auf dem Wege des R. dentolingualis abgebe, nicht zu Recht bestehen kann.

Es dürfte diese Varietät wohl in die Kategorie jener Verlaufsanomalien von Nerven zu stellen sein, bei denen Nervenfasern ausnahmsweise sich einem Nerven anschließen, dem sie nicht zugehören, um sich dann früher oder später wieder von ihm loszulösen und in ihre gewöhnliche Bahn zu gelangen. Derartige Varietäten finden wir ja auch an anderen Nerven nicht selten, wie z. B. den Abgang des R. descendeus hypoglossi vom N. vagus, den Abgang eines Herznervens vom R. descendeus hypoglossi oder der Ansa cervicalis profunda oder die tiefe Abgabe eines Teiles des N. medianus aus dem N. musculo cutaneus u. s. f.

Man möchte vielleicht geneigt sein, für das Vorkommen eines R. dentolingualis die nicht so selten vorkommende Anastomose zwischen N. alveolaris inferior und N. lingualis knapp unterhalb ihres Ursprunges verantwortlich zu machen. Es scheint aber keine Berechtigung für diese Annahme vorzuliegen, denn gerade in dem einen Fall, in dem ich den R. dentolingualis fand, fehlte eine derartige Anastomose zwischen N. lingualis und alveolaris inferior, während in drei anderen Fällen wohl letztere vorhanden war, aber trotzdem kein R. dentolingualis.

Ich möchte nur nebenbei bemerken, daß mein Material nicht für die Feststellung der Häufigkeit einer Verbindung zwischen N. alveolaris inferior und lingualis nahe an ihrem Ursprunge verwertet werden darf, da in einigen Fällen die Nerven bei der Abnahme des Unterkiefers zu wenig knapp an ihrem Ursprung abgeschnitten worden waren, um eine eventuelle Anastomose nachweisen zu können.

Äste zum Plexus maxillaris externus und submentalis.

Swan (25) und Meckel (20) erwähnen einen Zweig des N. mylohyoideus für die Unterkieferdrüse, Krause (13) deren mehrere. Valentin (27) hebt hervor, daß ein etwas stärkerer oder mehrere feine Zweige des N. mylohyoideus zur Unterkiefer- und Unterzungendrüse ziehen.

Nach Henle (11) und Gray (9) ist die Abgabe von Fädchen für die Unterkieferdrüse nur eine gelegentliche und Arnold (1) gibt an, niemals Zweige des N. mylohyoideus für die Unterkiefer- und Unterzungendrüse gesehen zu haben.

Ich konnte in der Mehrzahl der Fälle ein bis drei Nervenfädchen nachweisen, die vom N. mylohyoideus entweder noch vor oder während des Abganges der motorischen Äste sich vom Hauptstamme loslösten (Fig. 1, *Rm*), die Glandula submaxillaris wenigstens teilweise durchsetzten und zur A. maxillaris externa oder A. submentalis knapp an deren Ursprung aus der A. maxillaris externa zogen. Diese Nervenfäden verbinden sich mit den die betreffenden Arterien umspinnenden sympathischen Zweigen und werden somit in den Plexus maxillaris externus respektive Plexus submentalis einbezogen. Für gewöhnlich sind diese Nervenfäden sehr fein und es muß mitunter das Mikroskop entscheiden, ob es sich wirklich um Nerven und nicht um feinste Gefäße oder Bindegewebsbündel handelt.

Ob die feinsten dieser Fäden die Unterkieferdrüse durchsetzen oder zum Teil in derselben ihr Ende finden, läßt sich schwer entscheiden; jedenfalls lassen sich alle stärkeren Fäden bis zu den erwähnten Arterien verfolgen und es erscheint mir wahrscheinlich, daß alle derartigen Zweigchen nicht als Drüsennerven aufzufassen sind.

In einem Falle gelang es mir, einen etwas stärkeren Ast des N. mylohyoideus längs der A. maxillaris externa bis an die Außenseite des Unterkiefers zu verfolgen, wo er sich wieder, wenigstens mit einem Anteile seiner Fasern, von der Arteria loslöste und mit dem R. marginalis des N. facialis sich verband. Allerdings verlief dieser Zweig nicht vollkommen isoliert,

sondern ging mehrere Anastomosen mit dem Nervengeflechte der A. maxillaris externa ein.

Ob derartige Anastomosen zwischen N. mylohyoideus und facialis unter Vermittlung des Plexus maxillaris externus als ein regelmäßiges Vorkommnis betrachtet werden können, muß dahingestellt bleiben; immerhin wäre es aber möglich und insoferne von Interesse, als wir bei Tieren häufig einen starken anastomotischen Zweig zwischen N. mylohyoideus und facialis finden, der seinen Weg längs der A. maxillaris externa am vorderen Rand des M. masseter einschlägt und dem N. facialis höchstwahrscheinlich sensible Fasern zuführt, wie dies noch später näher auseinandergesetzt werden soll. Eine derartige Anastomose zwischen N. mylohyoideus und R. marginalis wäre vielleicht in dieselbe Kategorie zu setzen wie die an anderen Trigeminusästen auftretenden Verbindungen mit Facialiszweigen.

Es wäre immerhin daran zu denken, ob nicht auf dem Wege dieser Anastomose vom N. facialis zum N. mylohyoideus motorische Fasern gelangen könnten, um die Muskeln der Kinngegend zu versorgen, da ja Meckel und Henle die Angabe machten, daß Hautmuskeln an der Kinngegend vom N. mylohyoideus innerviert werden. Wie schon erwähnt, fand ich beim Menschen niemals Fasern des N. mylohyoideus, die in den Hautmuskeln enden und außerdem sprechen die vergleichend anatomischen Befunde gegen eine derartige Auffassung.

Der N. mylohyoideus der Säugetiere.

Die Angaben über den N. mylohyoideus bei den Säugetieren sind nicht reichlich. Fast ausschließlich beziehen sich dieselben auf Haussäugetiere. Jedenfalls geht schon aus den wenigen vorliegenden Beschreibungen hervor, daß dieser Nerv im allgemeinen als ein gemischter Nerv aufzufassen ist.

In den Lehrbüchern der Anatomie der Haussäugetiere von Leisering und Müller (18), von Franck (6) und Martin (19) finden wir die Angabe, daß der N. mylohyoideus beim Pferde

den M. mylohyoideus und den vorderen Bauch des M. digastricus versorgt und außerdem Zweige an die Haut des Kinnes gibt.

Überdies soll nach Martin der Nerv bei Fleischfressern auch Zweige an den M. masseter abgeben.

Nach Ellenberger und Baum (4) verlauft der N. mylohyoideus des Hundes zwischen M. mylohyoideus und Unterkiefer bis zur Mitte des Kiefers, tritt zwischen Hautmuskel und M. mylohyoideus und verbreitet sich im Kehlgange, woselbst er sich mit Zweigen des N. buccalis inferior (der N. facialis) verbindet, bis nahe an den Kinnwinkel in der Haut.

In ähnlicher Weise beschreibt Frohse (7) den Nerven beim Hunde. Seine Zweige treten auf beiden Seiten des dem M. biventer entsprechenden Muskels an die Oberfläche. Zwei Zweige senken sich, auf den Kiefer tretend, sofort in den unteren Facialisast ein. Der am medialen Rande bleibende gemischte Nerv versorgt den M. mylohyoideus und die über ihm gelegene Haut des Halses. Es verschafft somit der N. mylohyoideus beim Hunde dem N. trigeminus nicht nur ein Hautgebiet, das über den Kieferrand hinausreicht, sondern gibt auch höchstwahrscheinlich durch die Rr. anastomotici Schleimhautzweige für die Mundhöhle ab.

Beim Kaninchen verlauft nach Krause (16) der N. mylohyoideus an der medialen Seite des M. pterygoideus internus, gibt Äste an den hinteren Teil des M. mandibulae (M. digastricus) und an den M. mylohyoideus, ferner den N. submentalis ab, begleitet die A. maxillaris externa und verästelt sich in der Haut des lateralen Teiles der Unterlippe. Der N. submentalis verlauft zwischen M. mandibulae und dem Unterkieferbeine nach vorne ziemlich nahe der Medianlinie und gibt Äste an die Unterkinngegend und die Unterlippe. Folgendes Verhalten führt Krause als Varietät an: »Der N. mylohyoideus biegt sich von dem unteren vorderen Ansatzpunkte des M. masseter an dem Unterkiefer in das Gesicht, verbindet sich durch eine Schlinge mit dem N. subcutaneus maxillae inferioris aus dem N. facialis. Aus dieser Schlinge gehen feine Äste, um den vorderen Rand des Unterkiefers sich biegend, zur lateralen Seite des M. mandibulae. Da der N. mylohyoideus motorische Fasern enthält, so läßt sich nichts darüber aussagen, ob die

den vorderen Teil des M. mandibulae versorgenden Äste jener Schlinge aus dem N. facialis oder aus dem N. maxillaris inferior stammten.«

Aus der gegebenen Literaturübersicht ist zu entnehmen, daß bezüglich des motorischen Versorgungsgebietes des N. mylohyoideus dasselbe gilt wie beim Menschen. Allgemein wird angegeben, daß der Nerv den M. mylohyoideus und einen Teil des M. digastricus (= M. mandibulae) versorgt.

Besondere Beachtung verdienen aber zwei Zweige des Nerven, nämlich der beim Hunde und Kaninchen — bei letzterem allerdings nur als Varietät — beschriebene anastomotische Ast mit dem N. facialis und die Fortsetzung des Hauptstammes, der als Hautast für die Kinn- und Unterkinngegend in Betracht kommt und von Krause beim Kaninchen als N. submentalis bezeichnet wird.

Meine Untersuchungen beziehen sich auf folgende Tiere:

1 Makak (*Macacus rhesus*),
1 Mantelpavian (*Cynocephalus hamadryas*),
2 Katzen (*Felis domestica*),
2 Hunde (*Canis familiaris*),
3 Igel (*Erinaceus europaeus*),
1 Maulwurf (*Talpa europaea*),
1 Murmeltier (*Arctomys marmota*),
1 Stachelschwein (*Hystrix cristata*),
2 Meerschweinchen (*Cavia cobaya*),
2 Hasen (*Lepus timidus*),
2 Kaninchen (*Lepus cuniculus*),
3 Schweine (*Sus scrofa domesticus*),
1 Kalb (*Bos taurus*),
1 Schaf (*Ovis aries*),
1 Ziege (*Capra hircus*),
1 Gemse (*Rupicapra rupicapra*),
1 Gazelle (*Gazella arabica*),
1 Hirsch (*Cervus elaphus*),
2 Rehe (*Cervus capreolus*),
1 Gürteltier (*Tolypeutes tricinctus*).

Die Präparation der Hautäste des N. mylohyoideus wurde auch hier im allgemeinen von innen nach außen ausgeführt, so daß die Nerven mit der Haut in Verbindung blieben, nur wurde von einer Abnahme des Unterkiefers samt Weichteilen Abstand genommen.

Bei allen untersuchten Tieren entspricht die Lage des Nervenstammes genau der des menschlichen N. mylohyoideus. Der Nerv kommt stets am vorderen Rande des M. pterygoideus internus zum Vorschein und teilt sich dann sofort in mehrere Zweige.

Bezüglich der motorischen Äste läßt sich im allgemeinen sagen, daß sie dieselben Muskeln versorgen wie beim Menschen, nämlich den vorderen Bauch des M. digastricus (M. depressor mandibulae) — während dessen hinterer Bauch vom N. facialis versorgt wird — und den M. mylohyoideus. Auch bei Tieren, bei denen die Trennung des Fleisches des M. digastricus in zwei Hälften nur durch eine Sehneneinschreibung angedeutet ist, wie z. B. beim Hunde, bei der Katze, beim Igel, wird der hinter der Inscriptio tendinea gelegene, dem hinteren Bauch entsprechende Abschnitt vom N. facialis, und zwar von einem kleinen Aste desselben, der sich gleich nach dem Austritte des Nerven aus dem Schädel loslöst, versorgt, während der vor der Sehneneinschreibung gelegene Muskelteil vom N. mylohyoideus seine Fasern bezieht.

Schwein, Kaninchen und Hase besitzen nur einen einbauchigen M. depressor mandibulae und dieser wird vom N. mylohyoideus versorgt. Es würde sich demnach hier nur der vordere Bauch des M. digastricus erhalten haben. Bezüglich der Innervation des M. depressor mandibulae des Schweines stehen die von mir gemachten Befunde in Widerspruch mit der Angabe Leche's (17), wonach beim Schweine der Muskel vom N. facialis innerviert werden soll, wie dies Bendy beschrieben hat.

Es besteht allerdings beim Schwein, ähnlich wie beim Hund und bei vielen anderen Tieren, eine Anastomose zwischen einem Facialisast und dem N. mylohyoideus, der hart am Abgange des Astes für den M. depressor mit dem N. mylohyoideus in Verbindung steht. Vielleicht gab diese Anastomose den

Anlaß zur Auffassung, daß der in ihrer unmittelbaren Nähe abgehende Muskelast dem N. facialis zuzurechnen sei. Die Annahme, daß durch eine derartige Verbindung des N. facialis mit dem N. mylohyoideus letzterem von ersterem Fasern zur Versorgung des M. digastricus zugeleitet werden könnten, ist nicht haltbar, wie weiterhin noch gezeigt werden soll.

Bei einer großen Anzahl von Nagetieren ist der vordere Teil des M. mylohyoideus als sogenannter M. transversus mandibulae schärfer vom Hauptteil des Muskels differenziert. Er geht in dem Winkel, welchen die beiden Kieferäste miteinander bilden, quer von dem einen zum anderen und bedeckt ventralwärts einen größeren oder kleineren Teil des hinteren, eigentlichen M. mylohyoideus (Leche).

Daß auch diese vom M. mylohyoideus abgegrenzte Partie vom N. mylohyoideus versorgt wird, konnte ich beim Murmeltiere nachweisen (Fig. 6, *Mt*). Es wird somit auch durch die Nervenversorgung die Zugehörigkeit des M. transversus mandibulae zum M. mylohyoideus bestätigt.

Mit der Versorgung der erwähnten Muskeln ist das motorische Gebiet des N. mylohyoideus erschöpft. Eine Beteiligung des N. mylohyoideus an der Versorgung des M. masseter kann mit voller Bestimmtheit bei allen untersuchten Tieren in Abrede gestellt werden, so daß die Angabe Martin's (19), daß bei Fleischfressern der N. mylohyoideus Äste an den M. masseter abgebe, nicht zutreffend ist.

Schwieriger fällt die Entscheidung der Frage, ob nicht Hautmuskeln der Kinn- oder Unterkinngegend vom N. mylohyoideus versorgt werden. Namentlich bei kleineren Tieren ist man mitunter nicht im stande, die Endäste des Nerven allenthalben über die Hautmuskeln hinaus bis zu ihrem Eintritt in die Haut zu verfolgen. In den meisten Fällen gelang aber der Nachweis, daß sicher keine Hautmuskeln vom N. mylohyoideus versorgt werden und wir dürfen wohl annehmen, daß bei allen Säugetieren wie beim Menschen der N. facialis ausschließlich diese Muskeln innerviert.

Von den sensiblen Ästen des N. mylohyoideus können wir der Verlaufsrichtung und dem Versorgungsgebiete nach zwei verschiedene Arten unterscheiden. Der eine, mediale Hautast,

würde, entsprechend dem Hautaste des N. mylohyoideus beim Menschen, am medialen Ansatzrande des M. digastricus in die Haut übertreten oder den Muskel mehr an seinem medialen Rande durchsetzen und für die Kinn- und Unterkinngegend in Betracht kommen. Es ist dies der N. submentalis, der in unmittelbarem Anschluß an die entsprechenden Gefäße zwischen M. mylohyoideus und Unterkiefer eingelagert erscheint.

Der andere, laterale Hautast löst sich vom Nervenstamm unmittelbar nach dessen Hervortreten vor den M. pterygoideus internus ab, zieht dann an der lateralen Seite des Ansatzes des M. digastricus und unmittelbar am vorderen Rande des M. masseter über die laterale Fläche des Unterkiefers, um in der Backengegend oder an dem seitlichen Anteile der Unterkieferhaut sein Ende zu finden. Dieser laterale Hautast schließt sich in seinem Verlaufe, wenigstens eine kurze Strecke weit, dort, wo er über die Seitenfläche des Unterkiefers aufsteigt, der A. maxillaris externa an, steht aber in keiner näheren Beziehung zur Arterie, indem er in keiner Weise mit dem sympathischen Geflechte der Arterie in Zusammenhang steht. Außerdem wäre zu erwähnen, daß der laterale Hautast sich sehr häufig mit einem Zweige des N. facialis verbindet und erst auf diesem Wege zur Haut gelangt. Man findet alle Übergänge vom vollständig isolierten Verlaufe des lateralen Hautastes bis zu seiner vollständigen Verbindung mit dem N. facialis, indem manchesmal ein größerer oder kleinerer Faseranteil frei zur Haut verlauft, der Rest sich aber in einen Ast des N. facialis einsenkt (Fig. 4, 5, 6).

Beistehend gebe ich in Tabellenform eine kurze Übersicht über das Verhalten der Hautäste des N. mylohyoideus bei den von mir untersuchten Tieren.

Tabelle 2.

Tierart	Seite	Medialer Hautast	Lateraler Hautast
Makak	links	Sehr schwach, durchbricht den M. digastricus nahe an seinem medialen Ansatzrande, zieht zur seitlichen Unterkinngegend	Feinstes Fädchen, das nicht weiter verfolgt werden konnte
Pavian	rechts	fraglich, ob vorhanden	sehr schwach, verbindet sich mit dem R. marginalis des N. facialis
Erste Katze	rechts	stark	nicht gefunden
	links	stark	stark, verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Zweite Katze	rechts	stark	stark, verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
	links	stark	nicht gefunden
Erster Hund (Fig. 4)	rechts und links	stark	stark, verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Zweiter Hund	rechts und links	stark	stark, teilt sich in drei Zweige, die sich alle drei mit dem Unterkieferast des N. facialis verbinden
Erster Igel	rechts und links	nicht gefunden	stark, teilt sich rasch in mehrere Zweige, versorgt die seitliche Unterkiefergegend bis vor das For. mentale
Zweiter Igel (Fig. 5)	rechts und links	sehr schwach	wie beim ersten Igel

Tierart	Seite	Medialer Hautast	Lateraler Hautast
Dritter Igel	links	sehr schwach	stark, teilt sich rasch in mehrere Zweige, zwei von diesen verbinden sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Maulwurf	rechts und links	nicht gefunden	stark, teilt sich in viele Zweige, versorgt die seitliche Unterkiefergegend
Murmeltier (Fig. 6)	rechts	stark, bis gegen die Unterlippe zu verfolgen	sehr stark, kreuzt den Unterkieferast des N. facialis, ohne sich mit ihm zu verbinden und zieht zur Backenhaut
Stachelschwein	rechts	ziemlich stark	bildet die Hauptmasse des Nerven, teilt sich in zwei Äste, von denen der eine sich mit einem Oberkiefer-, der andere mit einem Unterkieferaste des N. facialis verbindet
Erstes und zweites Meerschweinchen	rechts und links	mittelstark	sehr stark, verbindet sich nur teilweise mit dem Unterkieferaste des N. facialis, der größere Anteil breitet sich in der vordern Backengegend und an der lateralen Seite des Unterkiefers aus
Erster und zweiter Hase	rechts und links	sehr stark, versorgt die Unterkinngegend und den medialen Teil der Kinngegend und ist bis in die Unterlippe zu verfolgen	nicht gefunden
Erstes Kaninchen	rechts und links	wie beim Hasen	ziemlich stark, senkt sich vollständig in den Unterkieferast des N. facialis ein

Tierart	Seite	Medialer Hautast	Lateraler Hautast
Zweites Kaninchen	rechts und links	wie beim Hasen	ziemlich stark, verbindet sich zum Teile mit dem Unterkieferaste des N. facialis, zum Teile verbreitet er sich selbständig in dem unteren Teile der Backengegend
Erstes Schwein (alt)	links	mittelstark	ziemlich stark, verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Zweites Schwein (neugeboren)	rechts und links	mittelstark	wie beim ersten Schweine
Drittes Schwein (neugeboren)	links	ziemlich stark	mittelstark, verbindet sich nicht mit dem Unterkieferaste des N. facialis, sondern schlieft durch eine Masche desselben hindurch und endet an der seitlichen Unterkiefergegend
Kalb	rechts	sehr stark	nicht gefunden
Schaf (neugeboren)	rechts und links	schwach	nicht gefunden
Ziege (neugeboren)	links	ziemlich schwach	nicht gefunden
Gemse	links	mittelstark	mittelstark, verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Gazelle	rechts und links	mittelstark	nicht gefunden
Hirsch	links	ziemlich schwach, reicht nicht weit nach vorne	ziemlich schwach, senkt sich in den Unterkieferast des N. facialis ein
Erstes und zweites Reh	rechts	schwach	ziemlich schwach, verbindet sich nur zum größeren Teile mit dem Unterkieferaste des N. facialis
Gürteltier	rechts und links	mittelstark	mittelstark, versorgt die laterale Unterkiefergegend und reicht bis gegen den Mundwinkel

Aus der gegebenen Übersicht geht hervor, daß ein medialer Hautast, d. i. ein Ramus submentalis, der dem Hautnerven des N. mylohyoideus beim Menschen entspricht, nahezu bei allen Tieren gefunden wurde. Allerdings ist seine Ausbildung recht verschieden und demnach auch sein Versorgungsgebiet verschieden groß. Während er bei einigen Tieren (Hase, Kaninchen, Murmeltier, Schwein) bis in die Unterlippe verfolgt werden kann, reicht er bei anderen (Hirsch) nicht weit nach vorne. Ob in den Fällen (Pavian, erster Igel, Maulwurf), in denen kein R. submentalis gefunden wurde, derselbe wirklich fehlte oder nur wegen seiner Feinheit nicht dargestellt werden konnte, ist zumindestens fraglich. Der Verlauf ist ein ganz konstanter und bei allen Tieren übereinstimmend (Fig. 4, 5 und 6, *Rm*).

Der laterale Hautast kommt nicht so regelmäßig vor wie der mediale, findet sich aber doch bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere. Auffallend ist dabei der Umstand, daß von nahe verwandten Tieren er bei den einen vorkommen, bei den anderen fehlen kann. So fand ich z. B. beim Feldhasen keinen lateralen Hautast, während er beim Kaninchen auf beiden Seiten nachgewiesen werden konnte. Ja, er kann sogar auf der einen Körperhälfte ausgebildet sein, während er auf der anderen fehlt (Katze).

Daß der anastomotische Ast des N. mylohyoideus mit dem N. facialis ebenfalls als ein sensibler Anteil des N. mylohyoideus aufzufassen und in dieselbe Kategorie wie die an anderen Stellen vorkommenden Verbindungen von Ästen des N. facialis mit Ästen des N. trigeminus zu stellen ist, geht, wenigstens mit der größten Wahrscheinlichkeit, daraus hervor, daß bei den einen Tieren (Katze, Hund, Stachelschwein, erstes Kaninchen, erstes und zweites Schwein, Gemse, Hirsch) der betreffende Ast vollständig in den Unterkieferast des N. facialis übergeht (Fig. 4, *Rl*), wogegen bei anderen (Reh, dritter Igel, Meerschweinchen, zweites Kaninchen) nur ein größerer oder kleinerer Faseranteil sich mit dem N. facialis verbindet, während der Rest des Nerven selbständig zur Haut gelangt. Bei einer dritten Gruppe von Tieren (Maulwurf, erster und zweiter Igel, Murmeltier, drittes Schwein) findet gar keine Verbindung des

betreffenden Astes mit dem N. facialis statt, sondern seine Fasern verlaufen vollkommen selbständig zu ihrem Hautgebiete (Fig. 5 und 6, *Rl*).

Besonders lehrreich sind die Befunde beim Schweine. Während bei einem erwachsenen Schwein und einem Ferkel der laterale Hautast sich vollständig in den N. facialis einsenkt, zieht bei einem anderen Ferkel der Hautast zwar auch gegen den Unterkieferast des N. facialis, verbindet sich aber nicht mit letzterem, sondern durchbricht ihn, indem die Fasern des Facialisastes für eine kurze Strecke auseinanderweichen, so daß eine Lücke entsteht, die der laterale Hautast benützt, um sie zu durchsetzen und weiter in die Haut gegen den Mundwinkel zu ziehen.

Ich glaube, daß es nach dem Gesagten kaum zweifelhaft erscheinen kann, daß die bisher nur beim Hund und Kaninchen gesehene und verschieden gedeutete Anastomose zwischen N. facialis und N. mylohyoideus nichts anderes darstellt als einen Hautast des N. mylohyoideus, dessen Fasern eine Strecke weit den N. facialis als Bahn benützen.

Ob die beim Menschen nachgewiesene Anastomose des N. mylohyoideus mit dem N. facialis auf dem Wege des Plexus maxillaris externus mit dem anastomotischen lateralen Hautast des N. mylohyoideus zu homologisieren ist, wage ich nicht zu behaupten.

Weshalb bei vielen Tieren ein starker lateraler Hautast vorkommt, während bei anderen und beim Menschen ein solcher zu fehlen scheint, glaube ich damit erklären zu können, daß bei vielen Tieren der Unterkieferast des N. facialis keine sensiblen Zweige aus dem N. auriculotemporalis erhält und daß auch keine Zweige dieses Nerven den Unterkieferast des N. facialis begleiten. Der N. auriculotemporalis verbindet sich beim Reh, bei der Gemse, beim Hirsch überhaupt nicht mit dem N. facialis, sondern es laufen seine Zweige nur in Begleitung der Äste des N. facialis. Dem Unterkieferaste des N. facialis gesellt sich aber kein sensibler Ast des N. auriculotemporalis bei. Ich glaube demnach, daß bei vielen Tieren ein Teil des Hautgebietes, das bei anderen vom N. auriculotemporalis versorgt wird, der N. mylohyoideus mit sensiblen Fasern versieht.

Vergleicht man die Stärke der sensiblen Anteile des N. mylohyoideus mit denen der motorischen, so kommt man zur Überzeugung, daß erstere die letztere bei vielen Tieren überwiegt. Nur bei den Affen erscheint der sensible Anteil des N. mylohyoideus sowie beim Menschen reduziert.

Das Verbreitungsgebiet der sensiblen Äste des N. trigeminus würde bei den meisten Tieren ein größeres sein als beim Menschen, indem bei Tieren die ganze Unterkinngegend und auch die seitliche Unterkiefergegend von Hautästen des N. mylohyoideus versorgt werden kann, Gebiete, die beim Menschen zum größeren Teil in den Bereich der Cervicalnerven fallen.

Literaturverzeichnis.

1. Arnold F., Handbuch der Anatomie des Menschen. II. Bd., 1850.
2. Cruveilhier, Traité d'Anatomie descriptive. V. Edit., Paris, 1877.
3. Dursy E., Lehrbuch der systematischen Anatomie. Lahr, 1863.
4. Ellenberger und Baum, Anatomie des Hundes. Berlin, 1891.
5. Faesebeck G., Die Nerven des menschlichen Kopfes. Braunschweig, 1840.
6. Franck L., Handbuch der Anatomie der Haustiere. III. Aufl., Stuttgart, 1894.
7. Frohse F., Die oberflächlichen Nerven des Kopfes. Berlin-Prag, 1895.
8. Gegenbaur, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. VI. Aufl., Leipzig, 1896.
9. Gray H., Anatomy descriptive and surgical. VII. Edit., London, 1875.
10. Hahn F., Form und Ausbreitung der Sensibilitätsstörungen bei Syringomyelie. Jahrb. für Psychiat. und Neurol., Bd. XVII, 1898.

11. Henle J., Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen; Nervenlehre. Braunschweig, 1871.
12. Hollstein, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. III. Aufl., Berlin, 1860.
13. Krause F., Die Physiologie des Trigeminus mit Untersuchungen am Menschen, bei denen das Ganglion Gasseri entfernt worden ist. Münchener med. Woch. 1895; — und: Die Neuralgie des Trigeminus nebst der Anatomie und Physiologie des Nerven. Leipzig, 1890 (zit. nach Zander).
14. Krause W., Spezielle und makroskopische Anatomie. Hannover, 1879.
15. — Anatomische Varietäten, Tabellen etc. Hannover, 1880.
16. — Die Anatomie des Kaninchens. II. Aufl., Leipzig, 1884.
17. Leche, Säugetiere; Bronn's Klassen und Ordnungen. Leipzig, 1874 bis 1900.
18. Leisering und Müller, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haussäugetiere. Berlin, 1885.
19. Martin P., Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. II. Bd, Stuttgart, 1904.
20. Meckel J. F., Handbuch der menschlichen Anatomie. Halle und Berlin, 1817.
21. Sappey Ph. C., Traité d'Anatomie descriptive; Neurologie. Paris, 1871.
22. Schlesinger H., Die Syringomyelie. II. Aufl., Leipzig und Wien.
23. Schwalbe G., Lehrbuch der Neurologie. Hoffmann's Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Erlangen, 1881.
24. v. Sölder F., Der segmentale Begrenzungstypus bei Hautanästhesien am Kopfe, insbesondere in Fällen von Syringomyelie. Jahrb. für Psychiat. und Neurolog., Bd. XVIII, 1899.
25. Swan J., Néurologie. Paris, 1838.
26. Toldt C., Die Knochen in gerichtsärztlicher Beziehung. Handb. der gerichtl. Med., herausgeg. v. J. Maschka.
27. Valentin C., Sömmering's Hirn- und Nervenlehre. Leipzig, 1841.

28. Zander R., Beiträge zur Kenntnis der Hautnerven des Kopfes. Anat. Hefte, Bd. IX, 1897.
29. Zlobikowski Th., Sur le filet dento-lingual. Journ. de l'Anat. VII. Ann. 1870/71.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Menschlicher Unterkiefer.
Ai N. alveolaris inferior,
HA Hautast des N. mylohyoideus,
KA Knochenast des N. mylohyoideus,
Mda Vorderer Bauch des M. digastricus,
Mmh M. mylohyoideus,
Nmh N. mylohyoideus,
P Platysma,
Rm Äste des N. mylohyoideus zum Plexus maxillaris externus und Plexus submentalis.

Fig. 2. Menschlicher Unterkiefer von der Innenseite.
F Löchelchen an der medialen Seite der Fossa digastrica (*Fd*), bestimmt für den Eintritt der Knochenäste (Rr. submentales) des N. mylohyoideus und der Äste der A. submentalis.
Fs Fovea sublingualis,
Sp Spina mentalis.

Fig. 3. Querschnitt durch ein medial von der Fossa digastrica gelegenes Knochenkanälchen. Mensch; 50fache Vergr.
A Arterie,
N Knochenast des N. mylohyoideus,
V Vene.

Fig. 4, 5, 6. *At* N. auriculotemporalis,
F N. facialis,
H N. hypoglossus,
HM Hautmuskel,
Mda Vorderer Bauch des M. digastricus,
Mdp Hinterer Bauch des M. digastricus,
Mm M. masseter,
Mmh M. mylohyoideus,
Mp M. pterygoideus internus,
Mt M. transversus mandibulae,
Nm N. mentalis,
Nmh N. mylohyoideus,
Rbi R. buccalis inferior des N. facialis,
Rl Lateraler Hautast des N. mylohyoideus,
Rm Medialer Hautast des N. mylohyoideus.

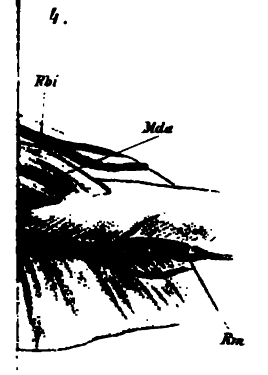
Fig. 4. Muskeln und Nerven an der Unterseite des Kopfes vom Hunde. Vom M. digastricus wurden nur die Stümpfe am Ursprung und Ansatz erhalten. Der laterale Hautast des N. mylohyoideus (*Rl*) verbindet sich mit dem Unterkieferaste des N. facialis (*Rbi*).

Fig. 5. Muskeln und Nerven an der Unterseite des Kopfes vom Igel. Links wurde ein Stück des M. digastricus herausgeschnitten, um die Muskeläste des N. mylohyoideus für den M. mylohyoideus und den vorderen Bauch des M. digastricus zur Anschauung zu bringen.

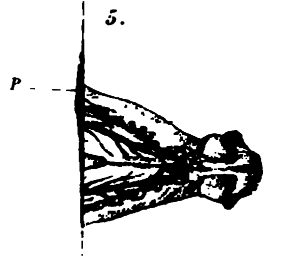
Fig. 6. Muskeln und Nerven am Kopfe des Murmeltieres von der Seite und etwas von unten gesehen. Vorderer Bauch des M. digastricus nahe an seinem Ansatz am Unterkiefer durchschnitten und nach unten geschlagen, Backenhaut mit dem Hautmuskel abgehoben. Der laterale Hautast des N. mylohyoideus (*Rl*) kreuzt den Unterkieferast des N. facialis (*Rbi*), ohne sich mit ihm zu verbinden.

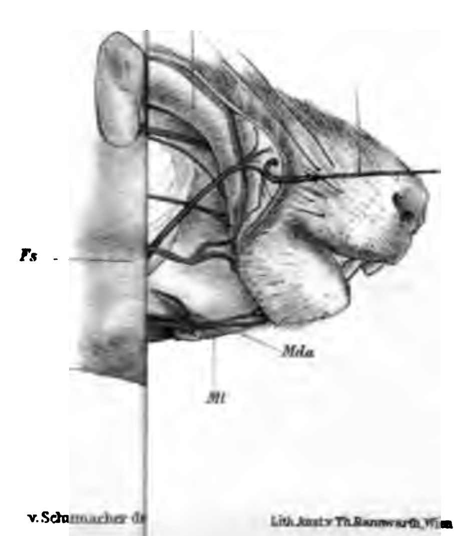
Schumacher

4.



5.





v. Schumacher del. Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.

Über den Verlauf der Nerven im vorderen Augenabschnitte

von

cand. med. **Wilhelm Fritz,**

Demonstrator.

Aus der II. anatomischen Lehrkanzel der k. k. Universität in Wien.

(Mit 1 Tafel.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juni 1904.)

Indem ich an frischen menschlichen Augen, die ich vor der Fixierung mit löslichem Berlinerblau injiziert hatte, die Anordnung der Blutgefäße im vorderen Augenabschnitte untersuchte, hatte ich gleichzeitig Gelegenheit, in den hiezu angefertigten Schnittserien die Nerven, welche diese Gegend durchziehen, in ihrem Lageverhältnisse zur Sklera zu beobachten.

Von den Nerven, die hier in Betracht kommen, sind die für die Cornea bestimmten die wichtigsten. Ihr Verhalten in der Cornea selbst ist von vielen Forschern gründlich untersucht worden, weniger aber die Art ihres Zusammenhanges mit den Ciliarnerven. Es wird meist folgendes angegeben: Die Hornhautnerven dringen am vorderen Rande der Sklera von der Suprachorioidea in diese ein, bilden daselbst durch Anastomosen den Plexus annularis, von welchem aus der größte Teil der Nervenstämmchen direkt zur Cornea zieht, nur kleine Stämmchen gehen zur Subconjunctiva, um von hier aus feine marklose Fasern nach eingegangenen Anastomosen mit den Konjunktivalnerven gegen die oberflächliche Schichte der Cornea zu schicken. Die Hornhautnerven werden nach Königstein (13) von tiefliegenden Gefäßschlingen eine Strecke weit gegen die Cornea hinbegleitet; nach Kölliker (12) soll dies nicht in regelmäßiger Anordnung der Fall sein. In den Lehr-

büchern der Anatomie und Histologie findet man oft angegeben, die Nerven zögen mit den Gefäßen zur Hornhaut. Was die Abkunft der Hornhautnerven anbelangt, so kommen sie zum überwiegenden Teil von den Ciliarnerven, die hinten in der Umgebung des Nervus opticus die Sklera durchbohren und im Suprachorioidealraume nach vorne verlaufen.

Daß Ciliarnerven auch im vorderen Abschnitte die Sklera in der Richtung nach innen perforierten, wird nur von Henle (10) und von Cruveilhier (8) als Norm angegeben. Svitzer (17) stellt dieses Vorkommen als besonderen Ausnahmsfall dar. Die erwähnten Nerven finden also ihre Endausbreitung im Innern des Auges. Über den umgekehrten Verlauf von Nerven, die von innen her im vorderen Abschnitte die Sklera durchbohren und außerhalb des Augapfels sich verästeln, liegen folgende Angaben vor:

Hoyer (11) beschreibt, daß stärkere und dünnere Zweige der Ciliarnerven die Sklera in ihrem vorderen Abschnitte zum zweiten Male vollständig und in schräger Richtung durchbohren, um zur Conjunctiva weiterzuziehen und deren nervenreichen, die Cornea umgebenden Abschnitt mit Nervenfasern zu versorgen. Es schien ihm, daß der größte Teil der im Limbus conjunctivae vorkommenden und von hier auf die Cornea übertretenden Nervenfasern von jenen Zweigen der Ciliarnerven stammten. Waldeyer (18), der Hoyer (11) zitiert, gibt nur an, daß von der Subconjunctiva feine, marklose Nervenfasern zur Cornea gehen. Die feinen Anastomosen zwischen Ciliar- und Subconjunctivalnerven werden jetzt allgemein in die unmittelbare Nähe der Corneoskleralgrenze und in den Limbus conjunctivae verlegt. Ältere Angaben hierüber findet man bei Giraldès (9), auf welchen sich auch Landois (14) beruft und bei Beck (5).

Boucheron (6), der die betreffenden Verhältnisse beim Meerschweinchen mittels der Goldmethode untersuchte, gibt in der späteren Abhandlung (7) für den Menschen an, daß oberflächliche Ciliarnerven, den sensiblen Nerven der Orbita entstammend, um die vordere Hemisphäre des Auges beziehungsweise um die Cornea ein Geflecht bildeten, welches er den Maschen einer Ballonhülle vergleicht; von den Knotenpunkten

dieses Netzes gingen Rami penetrantes ab, wie Propfenzieher geschlängelt, durchbohrten die Sklera, begleitet von Gefäßen, einer Arterie und zwei Venen und anastomisierten mit den »tiefen« Ciliarnerven. Er nennt sie nerfs périkératiques arqués.

Axenfeld (2) stellte das Vorkommen von episkleralen Zweigen der Ciliarnerven fest. So nennt er solche Zweige der Ciliarnerven, welche hinten beim Nervus opticus nicht die Sklera perforierten, sondern oberflächlich an die Sklera angedrückt, nach vorne auf dieser verlaufen.

Er konnte aber ihr Durchdringen durch die Sklera in ihrem vorderen Abschnitte nicht sicher behaupten.

Ferner fand er, daß wahrscheinlich der Sehne des Musculus rectus medialis entsprechend, ein »vorderer« Ciliarnerv die Sklera vorne durchbohre und sich dann in der Suprachorioidea nach vorne und hinten ausbreite.

Sieben Jahre später haben Axenfeld und Naïto (3) eine andere Auffassung über den Verlauf des betreffenden Nervs dargelegt. Es handle sich um einen starken Ciliarnerven, der nahe dem Nervus opticus durch die Sklera eintrete, zwischen Chorioidea und Sklera verlaufe, gegen die Oberfläche der Sklera aufwärts biege, einen Bogen beschreibe, dessen Scheitelpunkt das episklerale Gewebe berühre, mit feinen intraskleralen und episkleralen Nervenästchen anastomosiere, sofort wieder abwärts gehe, in den Ciliarmuskel eintrete, in äquatorialer Richtung umbiege und sich daselbst verteile. Derselbe sei zum größten Teile markhaltig. Wie aus der Abbildung hervorgeht, würde diese intrasklerale Nervenschleife in die Gegend zwischen Ora serrata und Corpus ciliare fallen.

Mir standen verschiedene Schnittserien von ganzen Augen oder größeren Abschnitten, vor allem aber ein Osmiumsäurepräparat einer vorderen Augenhälfte zur Verfügung, welches, wie die Abbildungen zeigen, einwandfrei und vollständig den Zug der Nn. ciliares posteriores, von der Suprachorioidea durch die Sklera zur Cornea erkennen läßt. Die aus der Suprachorioidea in die Sklera eintretenden Nerven sind sehr verschiedenen Kalibers und ihre Eintrittsstellen beschränken sich keineswegs auf die unmittelbare Umgebung der Corneoskleralgrenze, vielmehr treten die Nerven in dem ganzen der Ausdehnung

des Musculus ciliaris entsprechenden ringförmigen Skleralbezirke in diese Haut ein; sie können sogar manchmal über das Ende des Ciliarmuskels in die Chorioidea hinaus nach hinten verschoben sein. Die Nerven gehen nun sämtlich in Begleitung von Gefäßen durch die Sklera, und zwar haben sie sich schon beim Eintritte in dieselbe diesen angeschlossen. Die Gefäße, um die es sich hier handelt, sind die durchbohrenden Äste der Arteriae und Venae ciliares anteriores. Ihr Verlauf durch die Sklera ist niemals ein gerade perforierender, sondern es treten Nerven und Gefäße schräg ein und machen oft erst mehrere Biegungen in treppenförmigen Absätzen im ganzen in der Richtung nach vorne hin gegen die Corneoskleralgrenze. Es können aber, allerdings selten, die Nerven mit den Gefäßen, in spitzem Winkel umbiegend, in der Richtung gegen den Äquator die Sklera perforieren.

Die Intraskleralkanäle, in welchen diese Gebilde liegen, weisen demnach einen sehr gekrümmten Verlauf auf.

Sie entstehen durch Auseinanderweichen der Bindegewebsbündel der Sklera. Dabei können einzelne Bündel einen kleineren oder größeren Teil der Peripherie eines Querschnittes von einem solchen Kanal umkreisen. Eine selbständige bindegewebige Wand besitzen sie nicht. In die Kanäle setzt sich das Pigment der Suprachorioidea fort. Der Durchtritt durch die Sklera erfolgt dem Vorhergesagten gemäß an der Innen- und Außenfläche der Sklera keineswegs in derselben Höhe. Die oberflächlichen Austrittsstellen sind von einem braunen Hof, gebildet von Pigmentzellen, eingesäumt, der, wie bisher beschrieben wurde, die Eintrittsstellen der Blutgefäße in die Sklera markiert. Nach meinen Beobachtungen sind aber auch die Austrittsstellen der Hornhautnerven aus der Sklera dadurch schon makroskopisch sichtbar gemacht.

Wenn demnach schon die oberflächliche Austrittsstelle beträchtlich vom Ligamentum pectinatum, manchmal bis zu 3 *mm*, entfernt ist, so ist es die innere um so mehr. Daher ist es für den größten Anteil der Hornhautnerven nicht richtig zu sagen, sie träten am vorderen Rande der Sklera knapp hinter dem Ligamentum pectinatum in dieselbe ein. In den Intraskleralkanälen liegen die Nerven und die Blutgefäße dicht aneinander.

Auf die Oberfläche der Sklera gekommen, vereinigen sich die Gefäße mit den der Cornea angehörigen und es gehen dann die größeren Stämmchen zu den Ansätzen der Musculi recti. Die Nerven hingegen verlaufen gegen die Cornea, unabhängig in ihrer Anordnung von dem episkleralen Gefäßnetze. Sie liegen in die äußere Oberfläche der Sklera eingegraben, es läßt sich die Conjunctiva mit der Subconjunctiva entfernen, ohne daß diese Nerven tangiert würden. Was nun die Verteilung der Hornhautnerven in der Peripherie dieser Haut anbelangt, ist folgendes hervorzuheben. Sie erfolgt keineswegs regelmäßig. Da die Nerven die Bahnen der Gefäße benützen, so sind jene Abschnitte der Sklera, welche den Ansatzstellen der Muskeln entsprechen, besonders reich an Nerven, welche von der Suprachorioidea aus eintreten. Unter diesen nehmen in dem Übersichtsbilde (Fig. 1) die den Musculi recti medialis und lateralis entsprechenden Abschnitte den ersten Platz ein, insofern, als die stärksten Nerven daselbst in der Richtung der Arteriae ciliares longae die Sklera durchbohren, ein Verhältnis, welches Luschka (15) angegeben hat. Die stärkeren Nerven treten in einem größeren Abstande von der Cornea durch die Sklera, wie ich auch in den Serienschnitten beobachten konnte, daß, je größer ein Hornhautnerv ist, um so weiter nach hinten sein Durchtritt durch die Sklera verschoben ist. Diese größeren Nervenstämmchen haben einen äquatorialen Verlauf, dabei sich immer mehr der Cornea nähernd. Von der konkaven Seite dieses Bogens gehen nun stärkere Zweigchen ab, welche direkt zur Cornea ziehen und sie überschreiten noch markhaltig die an dem Präparate sichtbaren Konturen der Skleralrinne, welche den Schlemm'schen Kanal birgt, sich dabei nur wenig gabelnd. Die größeren der aus der Sklera kommenden Stämmchen anastomosieren nicht miteinander. Wohl aber zeigen die im Bereiche des Musculus rectus superior und inferior austretenden Nerven von geringerer Dicke spärliche Verbindungen durch Anastomosen gleichen Kalibers. Aber immerhin kann man sagen, daß jeder Nerv gesondert einen seiner Größe entsprechenden Anteil der Cornea zur sensiblen Versorgung übernimmt, ohne daß vor dem Eintreten in die Cornea ein gröberer Plexus eingeschaltet wäre. Der Plexus annularis, so weit er in das corneosklerale

Grenzgebiet fällt, beschränkt sich an diesem Präparate (Fig. 2) beinahe vollständig auf ein lockeres Geflecht von feinen Nerven. Diese bestehen öfters nur aus einer bis zwei Nervenfasern. Nur im horizontalen Meridian ließ sich lateral wie medial zwischen den beiden hier austretenden starken Hornhautnerven kein verbindender Plexus von feinen Nerven nachweisen.

Diese feinen Nerven bilden ein oberflächliches Geflecht. Sie stammen ab von den großen Corneanerven, während feinere Nerven, welche näher dem Hornhautrande die Sklera durchbohren, mehr oder weniger in diesen Plexus aufgehen. Sie vermitteln, wie gesagt, eine Verbindung der größeren Hornhautnerven miteinander, gehen aber auch zum Teile selbständig in die Cornea. Es sind besonders jene feinen Nerven bemerkenswert, welche einen großen Teil der Hornhautperipherie umkreisen, dann entweder in den Plexus einmünden oder in die Cornea sich begeben.

Auch Agababow (1) erwähnt im allgemeinen, daß er in dem vorderen Skleraabschnitte viele äquatorial verlaufende Nervenfasern angetroffen habe.

Außer diesen größeren Hornhautnerven, 14 an Zahl, welche in das Übersichtsbild eingezeichnet sind, und kleineren, die zwischen ihnen die Sklera durchbohren, gibt es auch feine Nerven, welche nicht aus dem Augeninneren kommen, sondern auf der Skleraoberfläche bleiben. Sie gehen meist Verbindungen mit dem Plexus ein, wenige gehen direkt zur Cornea. Man könnte nun diese als episklerale Ausläufer des plexus annularis auffassen, die rückwärts zum Äquator zögen und vielleicht die Sklera versorgten. Aber es ist wahrscheinlicher, daß sie als »vordere« Zweige der Nervi ciliares posteriores anzusprechen sind, die sich erst im vorderen Abschnitte der Skleraoberfläche anlegen. Durchbohrende »vordere« Ciliarnerven kamen mir nicht zur Beobachtung, auch nicht in den Schnittserien.

In den Schnittserien habe ich außerdem feinere Hornhautnerven beobachten können, welche mit den Venulae ciliares anteriores aus dem Ciliarmuskel nahe dem hinteren Ende des Schlemm'schen Kanals in die Sklera eintreten. Sie folgen den Venen bis zur Mitte der Skleradicke, wo dann die aus dem Musculus ciliaris stammenden Venen mit den Abflußvenen

des Schlemm'schen Kanals sich vereinigen. Diese Nerven sind von dem Venengeflechte, das sich daselbst in der Nähe der Corneoskleralgrenze bildet, vollständig eingehüllt. Sie scheinen sich hier in Zweiglein zu zerteilen und streckenweise zirkulär zu verlaufen. Diese enge Verbindung mit den Abflußvenen des Schlemm'schen Kanales ist vielleicht deswegen von Interesse, weil Boucheron beim Meerschweinchen mittels Goldmethode zahlreiche Nerven im Lig. pectinatum gefunden haben will.

Einige Nervenfädchen sollen in Spiralturen um Pfeiler des Lig. pectinatum laufen. Er vergleicht diese Gebilde den Tastkörperchen, nennt sie corpuscules de tension und will sie als sensible Regulationsorgane des intraocularen Druckes deuten. In der später folgenden Abhandlung, die das menschliche Auge betrifft, erwähnt er sie aber nicht.

Was die intraskleralen Nervenschleifen Axenfeld's betrifft, so wurde ich durch ähnliche Befunde veranlaßt, die Literatur auf diese Erscheinung durchzusehen. Es ist in der Tat überraschend, in einem Schnitte der Serie unvermittelt einen Nervenquerschnitt in der Sklera zu finden, der $^1/_4$ der Skleradicke beträgt. Es ist begreiflich, wieso Axenfeld meinen konnte, ein neurologisches Unikum vor sich zu haben, indem ein Nervenknoten durch Zusammenlaufen von Nervenstämmchen aus allen Richtungen entstünde. Jedoch ist die Erscheinung keineswegs so gleichartig, wie man nach seiner Beschreibung von fünf Fällen annehmen könnte.

Ich konnte bei Untersuchung von acht Augen nur in zwei Fällen ein Hinaufreichen der Nervenschlinge bis zur Episklera mit vollständigem Durchbruche der Sklera konstatieren. Daß Ciliarnerven streckenweise in der Sklera liegen, ist ja kein merkwürdiger Umstand.

Sie sind während ihres Verlaufes in der Lamina suprachorioidea in Furchen der Sklera aufgenommen, manchmal werden sie auf kurze Strecken durch dünne Sklerablättchen vollständig von der Chorioidea getrennt. Es handelt sich aber in diesen Fällen nicht um einen flachen Bogen, wobei der Nerv streckenweise in die Sklera zu liegen kommt, sondern um steil aufgerichtete Nervenschlingen. Sie entstehen, wie eingangs erwähnt, dadurch, daß ein Ciliarnerv aus dem Suprachorioideal-

raum steil in die Sklera aufsteigt, in einer gewissen Höhe aber wieder scharf umbiegt und wieder zur Suprachorioidea absteigt. Die Kuppe des Bogens ist immer gegenüber dem Nervenquerschnitte beträchtlich verdickt, wie ich mich an Modellen, die ich nach den Schnitten anfertigte, überzeugen konnte. Der auf- und absteigende Schenkel liegen in ein und derselben Aushöhlung der Sklera. Während der Nerv sich in diesem intraskleralen Raume befindet, entsendet er feine intrasklerale Nerven, die den Gefäßen, die in der vorderen Sklerahälfte sehr zahlreich sind, folgen. Auch entsendet er Zweige an die Oberfläche der Sklera. Der absteigende Schenkel, wieder in die Suprachorioidea gelangt, verteilt sich ziemlich rasch im Ciliarmuskel. Einen so weit sich erstreckenden, äquatorialen Verlauf aber, wie Axenfeld zeichnet, konnte ich nicht beobachten.

Es ist nun eine besondere Erscheinung, die Axenfeld übersehen hat, daß an dieser Verlaufseigentümlichkeit immer eine größere Arterie mitbeteiligt ist. In meinen Schnittserien habe ich verschiedene Ausbildungen von Nervenschleifen gefunden, aber immer ist es eine größere Arterie, welche anscheinend den Nerv aus seiner geraden Verlaufsrichtung ablenkt.

Es ist daher als wahrscheinlich anzunehmen, daß diese Nervenschleifen ihren Grund darin haben, daß die Arterien, die in entgegengesetzter Richtung gegenüber dem Nerven zur Suprachorioidea verlaufen, ein Hindernis für die Weiterentwicklung des Nervs in gerader Richtung abgegeben haben und letztere sich in Schlingen darüber hinwegsetzen. Damit würde auch im Einklang stehen, daß die Erscheinung nicht bei jedem menschlichen Auge zu beobachten ist.

Es sind noch zwei Umstände hervorzuheben. Erstens, daß die intraskleralen Nervenschleifen in der Örtlichkeit ihres Vorkommens eine gewisse Beständigkeit zeigen. Sie sind nämlich, wenn sie überhaupt vorkommen, fast mit Sicherheit im Bereiche des Sehnenansatzes des Musculus rectus superior zu finden, nicht des medialis, wie Axenfeld zuerst angegeben hat. Ihre Lage in der Sklera entspricht dem hinteren Ende des Musculus ciliaris. Ich fand sie daselbst unter den acht Augen, die ich

untersuchte, sechsmal. Zweitens habe ich, wie auch Axenfeld, einen großen Kernreichtum im intraskleralen Nervenabschnitte konstatieren können. Während die Ciliarnerven aus dicht aneinander liegenden markhaltigen Nervenfasern bestehen, so fällt hier, wie die Abbildung (Fig. 3) zeigt, eine starke Entwicklung eines kernreichen Bindegewebes auf, welches die Nervenfasern auseinander drängt. Dadurch erklärt sich auch die Verdickung an dem Scheitelpunkte der Schleife.

Schließlich habe ich noch einen besonderen Befund zu erwähnen. In dem zur Abbildung (Fig. 3) verwendeten Schnitte nämlich sieht man eine große protoplasmareiche Zelle mit exzentrisch gelegenem, bläschenförmigen Kern, welche von einer kernhaltigen Hülle umgeben ist. Sie ist als eine Ganglienzelle anzusprechen. Außer dieser einen ließen sich in diesem Falle auch andere Zellen nachweisen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit als Ganglienzellen zu deuten sind. Nur dieses eine Mal war ich im stande, in den intraskleralen Nervenschleifen Ganglienzellen aufzufinden.

Dies ist gewiß ein auffallender Befund. Smirnow (16) beschreibt das zeitweilige Vorkommen von multipolaren Ganglienzellen in der Sklera, an welchen sympathische Fasern endigen sollen. Agababow gibt an, nur in zwei Präparaten in den marklosen Geflechten, welche die Blutgefäße umspinnen, Ganglienzellen beobachtet zu haben. Dies sind die einzigen Angaben, welche über das Vorkommen von Ganglienzellen in der Sklera vorliegen. In meinem Falle sind die Ganglienzellen in einen beträchtlichen zum größten Teil markhaltigen Nerven eingeschaltet. Ich glaube, daß es sich hier um Zwischenschaltung von Ganglienzellen handelt, wie es in den peripheren Zweigen des sympathischen Systems auch anderwärts beobachtet wurde.

Literaturübersicht.

1. Agababow: Über die Nerven der Sklera. Archiv für mikr. Anatomie. LXIII., 1904.
2. Axenfeld: Über sogenannte vordere Ciliarnerven. Bericht über die 24. Vers. der ophthalm. Ges. in Heidelberg, 1895.

3. Axenfeld und Naïto: Über intrasklerale Nervenschleifen. XXX. Bericht über die Vers. der ophthalm. Ges. in Heidelberg, 1902.
4. Bach: Die Nerven der Hornhaut und der Sklera mit der Golgi-Cajal'schen Osmium-Bichromat-Silber-Methode. Arch. für Augenheilkunde. XXXIII., 1896.
5. Beck: Über die Verbindungen des Sehnervs mit dem Augen- und Nasenknoten. Heidelberg, 1847 (cit. nach Henle, Handb. der Nervenlehre).
6. Boucheron: Nerfs de l'hemisphère antérieur de l'œil. Comptes-rendus et mémoires des séances de la société de biologie, Paris, 9. Sér. T. II., 1890.
7. Boucheron: Nerfs ciliaires superficiels chez l'homme Comptes-rendus et mémoires des séances de la société de biologie. Paris, 9. Sér. T. III., 1891.
8. Cruveilhier: Traité d'anatomie descriptive. III., 1877.
9. Giraldès: Etudes anatomiques sur l'œil. Thèse inaug. Paris, 1836 (cit. nach Henle, Handb. der Nervenlehre).
10. Henle: Handbuch der Nervenlehre, 1879.
11. Hoyer: Über die Nerven der Hornhaut. Arch. für mikr. Anatomie, VI., 1873.
12. Kölliker: Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1863.
13. Königstein: Beobachtungen über die Nerven der Cornea und ihre Gefäße. Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wiss. III. Abt., Juniheft, 1877.
14. Landois: Physiologie des Menschen. X. Aufl., 1900, S. 776.
15. Luschka: Die Nerven der durchsichtigen Augenhaut. Zeitschr. für rationelle Medizin, X., 1851.
16. Smirnow: Die weiße Augenhaut als Stelle der sensiblen Nervenendigungen. Anat. Anzeiger, 1900.
17. Svitzer: Varietäten der Verzweigung der Augennerven. Kopenh. 1845 (cit. nach Henle, Handb. der Nervenlehre).
18. Waldeyer: Mikroskopische Anatomie der Cornea, Sklera, Lider und Conjunktiva. Handbuch der ges. Augenheilkunde. I., 1874.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Die vordere Hälfte eines rechten Auges von vorne gesehen. Osmiumsäurebehandlung. (Vergr. 1:4.)

o = oben *t* = temporal

u = unten *n* = nasal.

A = die Austrittsstellen der Hornhautnerven aus der Sklera.

Lc = Limbus corneae.

B = Nerven, welche nicht aus der Sklera heraustreten.

Fig. 2. Der untere nasale Quadrant in stärkerer Vergrößerung. (Vergr. 1:8.)

Fig. 3. Querschnitt einer intraskleralen Nervenschleife. (Vergr. 1:360.)

Der durch ein bindegewebiges Septum beinahe vollständig geteilte Nervenquerschnitt, die beiden Schenkel der Nervenschleife darstellend.

A = Arterie.

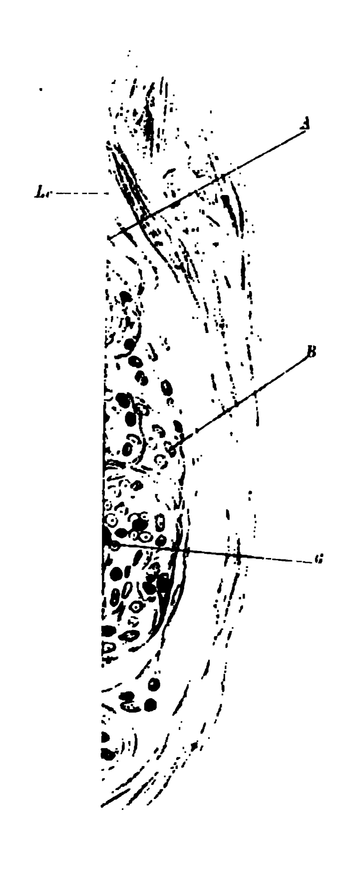
B = kernreiches Bindegewebe.

G = Ganglienzelle.

S = bindegewebiges Septum.

N = markhaltige Nervenfasern.

Fritz, W.



Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.

Experimentelle Beiträge zu den physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Fötus und Mutter

von

Prof. Dr. **Alois Kreidl** und Privatdozent Dr. **L. Mandl.**

Aus dem physiologischen Institute der Wiener Universität.

(Vorgelegt in der Sitzung am 16. Juni 1904.)

Bekanntlich besitzt das Blutserum von Mensch und Tier die Eigenschaft, normaler Weise die Blutkörperchen mancher fremder Spezies (Landois[1]), ja von anderen Individuen derselben Spezies (Landsteiner[2]) zu lösen (Haemolyse), eine Teilerscheinung eines allgemeinen biologischen Phänomens des Blutserums.

Wird nun einem Individuum, wie dies Bordet[3] in seinem klassischen Versuche, der ja zum Ausgangspunkte ganz neuer Forschungsergebnisse geworden ist, zuerst getan hat, Blut einverleibt, für welches das Serum dieses Individuums keine hämolytischen Fähigkeiten normaler Weise besitzt, so gewinnt dieses Serum die Eigenschaft, auch diese Blutkörperchenart aufzulösen (spezifische Hämolyse).[4]

---

[1] L. Landois, Die Transfusion des Blutes. Leipzig, C. W. Vogel, 1875.

[2] K. Landsteiner, Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentralbl. für Bakteriologie. 37. Bd., p. 357.

[3] J. Bordet, Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injecté de sang défibriné. Annal. de l'institut Pasteur XII, p. 688, 1898.

[4] Wir unterlassen es hier, die ganze Frage der Immunitätslehre aufzurollen und insbesondere auf die theoretische Seite dieser Frage, welche ja in ungeminderter Weise das Interesse der beteiligten Fachkreise wach erhält, einzugehen und wollen uns auch bei der Deutung unserer Ergebnisse von denselben Gesichtspunkten leiten lassen.

Der Gedankengang, der uns in der vorliegenden Arbeit leitete, war folgender: Wie verhält sich das Blutserum eines trächtigen Individuums, wenn den Föten desselben Blut zugeführt wird, für welches das mütterliche Blutserum normaler Weise keine Hämolysine enthält? Treten, mit andern Worten, in dem Blute der Mutter jene spezifischen Hämolysine, die sich in ihrem Serum bilden, wenn sie selbst in entsprechender Weise vorbehandelt wird, auch dann auf, wenn die Vorbehandlung bloß die Föten betrifft? Voraussetzung für diese Fragestellung ist natürlich die Annahme, daß Stoffe, welche dem Fötus einverleibt werden, auf die Mutter übergehen können und in derselben nachweisbar werden.[1]

Bevor wir nun auf unsere Versuche eingehen, welche sich, wie wir gleich hervorheben wollen, in der Folge nicht nur auf den oben skizzierten Hauptversuch beschränkten, müssen wir jener Arbeiten Erwähnung tun, die in gewissen Beziehungen in Zusammenhang mit der von uns angeregten Frage stehen. Wir meinen jene Arbeiten, welche sich speziell damit beschäftigten, zu zeigen, ob und welche Unterschiede schon normaler Weise in dem Verhalten des mütterlichen, respektive fötalen Blutserums in den eingangs erwähnten biologischen Eigenschaften bestehen. Aus diesen Untersuchungen geht nun zweifelsohne hervor, daß nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Unterschiede vorhanden sind. Was zunächst die normalen Hämolysine des Blutserums anlangt, so hat Resinelli[2] beobachtet, daß das menschliche fötale Serum fremde Blutkörperchen in wesentlich geringerem Grade zu lösen vermag, als das der Mutter. Auch Halban und Landsteiner[3] haben nachgewiesen, daß beim Menschen mütterliches Blutserum Kaninchenblutkörperchen in stärkerem Maße löst, als kindliches Serum. Ferner hat Sachs[4] darauf hingewiesen, daß

[1] Kreidl und Mandl, Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Stoffaustausches zwischen Fötus und Mutter. Zentralbl. für Physiol., Bd. XVII, p. 281.

[2] G. Resinelli, Ferrara 1901.

[3] Halban und Landsteiner, Über Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums, Münchener med. Wochenschr. Nr. 12, 1902.

[4] Hans Sachs, Über die Differenz der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentralbl. für Bakteriologie, Bd. 34, p. 686.

das Serum von Föten oder Neugebornen ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der normalen Hämolysine erkennen läßt, im Gegensatze zu dem Vorhandensein solcher Hämolysine im Serum Erwachsener. (Sachs ist, soweit wir die Literatur übersehen, der Erste, welcher nicht nur das Verhalten des Serums Neugeborner, sondern auch das der Föten mit dem des mütterlichen verglichen hat); ferner hat Marshall[1] gefunden, daß im fötalen menschlichen Serum die im Serum Erwachsener stets vorhandenen Hämolysine für Meerschweinchenblut fehlen. Weiters hat auch Polano[2] gezeigt, daß neben quantitativen Unterschieden auch qualitative Differenzen in den beiden Serumarten bestehen, derart, daß z. B. das menschliche mütterliche Serum eine hohe hämolytische Kraft gegen Taubenblut aufweist, während sie dem kindlichen Serum vollständig abgeht. Geht schon aus diesen Angaben zur Evidenz hervor, daß die beiden Blutsera biologisch nicht gleichwertig sind, so wird diese Tatsache noch mehr erhärtet durch Untersuchungen, welche den verschiedenen Gehalt der beiden in Frage kommenden Flüssigkeiten auch an Agglutininen (Halban[3], Schuhmacher[4], Müller[5]) nachgewiesen haben.

So interessant diese Befunde an und für sich sind, so wichtig sie uns auch für die Deutung der eigenen Versuche erscheinen, so stehen sie doch nur indirekt mit unseren Versuchen in Beziehung. Der einzige Berührungspunkt unserer Arbeit mit jener der zitierten Autoren ist der, daß diese auf Grund ihrer Befunde die Frage des Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind indirekt streifen; sie deuten nämlich die Tatsache, daß zwischen mütterlichem und kindlichem Serum Differenzen qualitativer und quantitativer Natur in biologischer

---

[1] Zitiert nach Sachs, l. c.

[2] O. Polano, Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Würzburg, 1904.

[3] Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 24, 1900.

[4] H. Schumacher, Beitrag zur Frage des Überganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschr. für Hygiene, Bd. 37, p. 323.

[5] Müller, Über Agglutinine normaler Blutsera, J. D. Bern, 1901.

Beziehung bestehen, dahin, daß nicht alle jene Stoffe, welche das mütterliche Serum charakterisieren, auf das Kind übergehen, indem jenes mehr oder andere enthält, als das fötale Serum und umgekehrt nicht alle Stoffe in die Mutter gelangen, die im fötalen Serum nachweisbar sind.

Unser Hauptaugenmerk war zunächst, wie wir schon betont haben, darauf gerichtet, die Frage des Stoffüberganges vom Fötus auf die Mutter, der wir schon früher in anderer Weise nahegetreten waren, neuerdings im Experimente zu studieren. Während wir nun in den früheren Versuchen[1] lediglich lösliche Stoffe dem Fötus applizierten und den Übergang derselben auf die Mutter daraus erschlossen, daß wir die charakteristischen Veränderungen, welche diese Stoffe im Organismus erzeugen, in der Mutter nachwiesen, haben wir diesesmal Substanzen dem Fötus einverleibt, von denen wir vermuteten, daß sie im fötalen Organismus Produkte seiner vitalen Tätigkeit erzeugen, die wir dann im mütterlichen Blute nachzuweisen hofften. Dazu schien uns speziell die Methode der intrauterinen Vorbehandlung der Föten mit einer Blutart, für welche das Muttertier normaler Weise keine Hämolysine enthält, besonders geeignet.

Gleichzeitig suchten wir die Frage zu beantworten, ob der fötale Organismus wie der erwachsene die Zuführung einer fremden Blutart mit der Bildung von spezifischen Hämolysinen beantwortet,[2] eine Frage, die, soweit wir orientiert sind, bisnun in dieser Weise nicht in Angriff genommen wurde.

In einer Reihe von Versuchen haben wir die trächtigen Mütter mit einer fremden Blutart vorbehandelt und die in ihnen gebildeten und nachweisbaren Hämolysine im fötalen Blute gesucht, um so zu ermitteln, ob die Placenta für etwaige gegebildete spezifische Hämolysine in der Richtung von der Mutter zum Kind durchlässig ist.[3]

---

[1] Loc. cit.

[2] In weiterer Konsequenz haben wir auch untersucht, ob zwischen Erwachsenen und Neugebornen bezüglich der Bildung spezifischer Hämolysine Unterschiede bestehen.

[3] Gelegentlich einer Arbeit, in welcher Kraus speziell die Frage zu beantworten suchte, ob die von der Mutter gebildeten Hämolysine in ihrer Milch

Auf Grund dieser Erwägungen sind wir an die Ausführung der Versuche geschritten, die sich im wesentlichen folgendermaßen gestalteten und über die wir hiermit zunächst berichten wollen. Was das Material und die Technik der Versuchsanordnung betrifft, so wollen wir hier einleitend nur das für die meisten Versuche Gemeinsame kurz besprechen. Wir mußten uns aus versuchstechnischen Gründen entschließen, diese Experimente an größeren Tieren auszuführen, insbesondere deshalb, weil es zweckmäßig schien, Tiere mit einer längeren Tragzeit zur Verfügung zu haben und weiters, weil die Eingriffe, die am Fötus vorgenommen wurden, eine gewisse Größe desselben erforderten. So haben wir denn die Experimente ausschließlich an trächtigen Ziegen ausgeführt. Sämtliche Tiere wurden eine zeitlang behufs Beobachtung ihrer normalen Verhältnisse in den Stallungen des physiologischen Institutes gehalten. Was die zur Bildung der spezifischen Hämolyse verwendete Blutart anlangt, so sind wir auf Grund von Untersuchungen über das Verhalten des Ziegenserums gegen verschiedene Blutarten zur Wahl des Rinderblutes gelangt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß das Ziegenserum eine ganze Reihe fremder Blutarten (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Affe[1]) löst, während Rinderblut und Schafblut gar nicht oder fast gar nicht gelöst wurde.[2] Wiewohl wir uns nun

---

nachzuweisen sind, berichtet er über zwei Beobachtungen (an Ziegen), in welchen er nach entsprechender Vorbehandlung mit Hammelblut nicht nur im mütterlichen Serum, sondern auch im kindlichen Serum die gleichen spezifischen Hämolysine nachweisen konnte. Er folgert aus diesen Befunden einen Übergang von Hämolysinen von Mutter auf Kind, wobei er annimmt, daß es sich beim Kinde um passive Immunisierung handeln müsse, da die spezifischen Hämolysine nach kurzer Zeit verschwinden.

[1] Gürber (Zur Kenntnis der Chemie und Physiologie des Blutserums. Beiträge zur Physiologie. Festschrift f. A. Fick. Vieweg und Sohn, Braunschweig, 1899) hat bei seinen Untersuchungen über die Reaktion verschiedener Blutarten in Bezug auf die globulicide Wirkung ihrer Sera das Verhalten des Ziegenserums nicht miteinbezogen.

[2] Die ersten Voruntersuchungen hat Herr Prof. Schattenfroh für uns durchzuführen die besondere Güte gehabt und wir sagen ihm hierfür, sowie für die Liebenswürdigkeit, mit der er gelegentlich die Prüfung der Sera nach den ersten Versuchen vorgenommen hat, an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank.

überzeugen konnten, daß dieses Verhalten (d. h. daß Rinder- und Schafblut von Ziegenserum normaler Weise nicht gelöst wird) als gesetzmäßig hingestellt werden kann, so haben wir doch auch vor jedem Versuche das Ziegenserum auf sein Verhalten gegen Rinder- und Schafblut geprüft. Für den Fötus konnten wir begreiflicherweise eine solche Prüfung nicht vornehmen, haben uns aber durch die Untersuchung des Blutes einiger lebend aus dem Uterus hervorgeholten Föten überzeugt, daß auch das fötale Ziegenserum für Rinder- und Schafblut keine Hämolysine enthält, so daß der Schluß erlaubt war, daß auch hier ein gesetzmäßiges Verhalten für alle von uns zum Experimente herangezogenen Föten in dieser Hinsicht besteht.

Diese Vorprüfung, speziell auch auf Schafblut, geschah deshalb, um die Anwesenheit der für Rinderblut spezifischen Hämolysine feststellen zu können. Während wir über die Ausführung der Immunisierung des Muttertieres, da sie sich in dem Rahmen der gewöhnlichen Methodik bewegte, nur zu bemerken haben, daß wir die Einverleibung des Rinderblutes stets subkutan vornahmen, müssen wir doch einige Worte über die Art und Weise, wie wir das Blut den Föten zuführten, hier einfügen. Bei dem letztgenannten Experimente wurde das Muttertier in Äthernarkose aufgebunden, laparatomiert und nun der gravide Uterus vorsichtig hervorgeholt. Der Fötus wird durch die oft auffallend dünne Uteruswand leicht gefühlt und von dem Experimentator für die Injektion so eingestellt, daß der langgestreckte Rücken an die Uteruswand angedrückt wird, so daß man fast immer, speziell bei größeren Föten den Verlauf der ganzen Wirbelsäule erkennen kann. Die vorher schon nach den gebräuchlichen Vorschriften hergestellte Rinderblutaufschwemmung wird nun von dem Assistenten in eine sterile Spritze aufgefüllt und dem Fötus, und zwar stets unter die Rückenhaut, beziehungsweise in die Rückenmuskulatur injiziert. Wenn sich im Uterus 2 oder, was gelegentlich vorkommt, 3 Föten fanden, wurden auch diese in gleicher Weise behandelt oder aber auch einer der Kontrolle wegen nicht injiziert. Nach Reponierung des Uterus wurde die Bauchwand exakt vernäht. Es ist selbstverständlich, daß alle diese Eingriffe unter Einhaltung der strengsten und peinlichsten Asepsis durchgeführt

wurden; nach der Operation wurde natürlich das weitere Befinden der Tiere überwacht.

Experimente.

A I. Intrauterine Vorbehandlung von Föten, welche den Eingriff nicht oder nicht genügend lange überlebten und vorzeitig ausgestoßen wurden.

Wir verfügen in dieser Versuchsreihe über 7 Versuche, die wir hier nach den Versuchsprotokollen wiedergeben wollen.

Versuch I.

26. November 1903, 12 Uhr mittags. Weiße trächtige Ziege, in der ersten Hälfte der Tragzeit.[1] Im linken Uterushorne 2, im rechten 1 Fötus, jeder erhält zirka 3 *cm*^{3}[2] einer Aufschwemmung von Rinderblutkörperchen in 0·85$^0/_0$ Kochsalzlösung, gegen welche sich das Serum der Mutter bei der Voruntersuchung als nicht hämolytisch erwies.

1. Dezember. Nachdem sich das Muttertier unmittelbar nach dem Eingriffe und auch in den folgenden Tagen in seinem Verhalten in nichts von normalen Tieren unterschied, abortiert es an diesem Tage zwei Embryonen.

3. Dezember. Am Serum der Mutterziege wird folgender Befund erhoben. Dasselbe enthält spezifische Hämolysine für Rinderblut. 1 *cm*^{3} löst 3 Tropfen Rinderblut in 2 Stunden.

10. Dezember. Abermalige Blutentnahme. 1 *cm*^{3} löst 6 Tropfen Rinderblut.

18. Dezember. Das Serum ist noch immer stark hämolytisch. 1 *cm*^{3} löst 5 Tropfen; auch zeigt das Blut starkes Agglutinationsvermögen für Rinderblutkörperchen.

---

[1] Die Angabe über die Tragzeit bezieht sich in den ersten Versuchen auf die vom Lieferanten gegebenen Daten; eine genaue Bestimmung des approximativen Alters der Föten, wie wir dies später durch die Feststellung der Größe der Föten zu tun versuchten, haben wir in diesen Fällen nicht erhoben.

[2] Der Inhalt der 10 *cm*^{3} fassenden Spritze wurde zu annähernd gleichen Teilen auf die drei Föten verteilt.

20. Dezember. Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich, daß der Uterus leer ist; es ist also der dritte Embryo — vielleicht gleichzeitig mit den zwei andern — eliminiert und offenbar nicht aufgefunden worden.

Versuch II.

27. November, 6 Uhr abends. Schwarze Ziege. Erste Hälfte der Tragdauer. In jedem Uterushorne ein Embryo; der eine erhält 5 cm^3 Rinderblutaufschwemmung; Mutterserum im Vorversuche nicht hämolytisch für dieses Rinderblut.

2. Dezember. Das Tier hat einen Embryo abortiert; es ist die Injektionsstelle am Rücken deutlich erkennbar.

3. Dezember. Serum der Ziege, die anscheinend normales Verhalten und normalen Wundverlauf etc. zeigt, löst Spuren von Rinderblut.

10. Dezember. Spezifische Hämolyse für Rinderblut (1 cm^3 löst 2 Tropfen).

18. Dezember. Noch deutliche Hämolyse. 1 cm^3 löst 1 Tropfen. Auch zeigt das Serum ein starkes Agglutinationsvermögen für Rinderblutkörperchen.

20. Dezember. Die Ziege wird in Narkose untersucht und erweist sich als nicht mehr trächtig. Es ist also auch in diesem Falle der nichtinjicierte Embryo abortiert und nicht vorgefunden worden.

Versuch III.

6. Dezember, 12 Uhr mittags. Graue, 3 Monate trächtige Ziege. In jedem Horne ein Embryo. Der eine erhält 1 Spritze = 5 cm^3 Rinderblutaufschwemmung, gegen welche sich das Serum der Mutter nicht hämolytisch verhält.

10. Dezember. Das Serum der Mutter ist nicht hämolytisch.

14. Dezember. 1 cm^3 löst 1 Tropfen Rinderblut nur spurenweise.

18. Dezember. Keine Hämolyse.

19. Dezember. Bei der in Narkose vorgenommenen Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich, daß der Uterus leer und vollkommen involviert ist. Beide Embryonen sind also inzwischen abortiert worden und wahrscheinlich, dem Verhalten des Uterus nach zu schließen, sehr bald nach der Operation.

Versuch IV.

12. Jänner 1904, 12 Uhr mittags. $2^1/_2$ Monate trächtige Ziege, in jedem Uterushorne ein Embryo. Jeder erhält je 1 cm^3 des Rinderblutes, das vom mütterlichen Serum nicht gelöst wurde.

14. Jänner 1904. Das Tier hat beide Embryonen abortiert.

15. Jänner. Serum der Mutter löst Spuren von Rinderblut.

20. Jänner. Der gleiche Befund.

Versuch V.

12. Jänner 1904. Hochträchtige (19 Wochen) Ziege. Serum für Rinder- und Schafblut nicht hämolytisch. Im linken Uterushorne ein großer Fötus. Derselbe bekommt 2 Pravaz'sche Spritzen Rinderblut. Im rechten Horne ein ebenso großer Embryo, der nicht injiziert wird.

15. Jänner. Das Tier abortiert beide Embryonen. Das Serum enthält am Tage nach dem Abortus ebenso wie 8 Tage nach der Injektion Spuren Hämolysine für Rinderblut.

Versuch VI.

8. Februar 1904, 6 Uhr abends. Hochträchtige (18 Wochen) Ziege. Serum für Schafblut nicht hämolytisch. Rinderblut wird spurenweise gelöst. 1 cm^3 löst 1 Tropfen Rinderblut nach 6 Stunden unvollständig. Uterus enthält 3 Embryonen. Der eine erhält $2^1/_2$ cm^3 Rinderblut.

13. Februar. Das Serum der Mutter ist schwach hämolytisch für Rinderblut wie oben.

18. Februar. Das Tier hat in der Nacht einen Embryo und in der Früh die zwei andern Embryonen abortiert. Von den letzteren, welche zwar tot, aber frisch und noch lebenswarm sind, kann aus den Halsgefäßen noch hinreichend Blut gewonnen werden.

19. Februar. Das Serum der beiden Embryonen, von denen der eine als der injizierte erkannt werden konnte, ist nicht hämolytisch.

23. Februar. Das Serum des Muttertieres ist nicht unbeträchtlich hämolytisch für Rinderblut. 1 cm^3 löst 3 Tropfen in

2 Stunden, 4 Tropfen in zirka 6 Stunden, die ersten 2 Tropfen schon nach 5 respektive 10 Minuten. Schafblut wird nicht gelöst.

Versuch VII.

8. Februar 1904, 7 Uhr abends. Hochträchtige (18 Wochen) Ziege. Serum für Schaf- und Rinderblut nicht hämolytisch. In jedem Uterushorne ein Embryo. Jeder bekommt $2^1/_2$ *cm*³ des zur Vorprüfung verwendeten Rinderblutes.

12. Februar. Das Tier hat beide Embryonen abortiert.

13. Februar. Das Serum der Mutter ist wenig hämolytisch.

23. Februar. Das Serum ist hämolytisch für Rinderblut 1 *cm*³ löst 3 Tropfen Rinderblut nach drei Stunden, 2 Tropfen nach 15 Minuten. Schafblut wird nicht gelöst.

Ehe wir über weitere hierher gehörige Experimente berichten, wollen wir zunächst die erste Gruppe von Versuchen besprechen und die Schlüsse, die sich aus denselben ergeben, ziehen. Zunächst ist die Tatsache zu konstatieren, daß in allen Fällen früher oder später eine vorzeitige Ausstoßung der Embryonen erfolgte. Es ist nicht leicht festzustellen, ob jedesmal das gleiche ursächliche Moment für den Eintritt des Abortus vorgelegen hat. Sicher ist, daß durch die Manipulationen am Uterus, welche der operative Eingriff erheischt, derselbe zu vorzeitigen Kontraktionen angeregt werden kann. Andrerseits ist die Möglichkeit zu bedenken, daß die Injektion für den Fötus verhängnisvoll wird. Zunächst könnte es immerhin durch die eingestochene Nadel zu einer nicht gleichgültigen Verletzung des Fötus kommen; dann aber wäre es möglich, wenn es auch nach den Erfahrungen an Erwachsenen von vornherein nicht wahrscheinlich ist, daß das eingespritzte Blut für den fötalen Organismus nicht unschädlich ist. Wahrscheinlich ist es auch, daß wenigstens in den ersten Versuchen, in welchen wir relativ große Mengen injizierten, auch die Quantität der Injektionsflüssigkeit kein gleichgültiger Faktor war. Trotzdem erscheint uns diese erste Versuchsreihe auch ohne Hinzuziehung der noch folgenden einwandfreien Experimente der Besprechung wert und für die in Rede stehende Frage von Bedeutung.

In der überwiegenden Mehrzahl ist die wichtige Tatsache zu konstatieren, daß bei der Injektion von Rinderblut in einem oder mehreren Föten im Mutterserum spezifische Hämolysine nachweisbar werden, so insbesondere in den Versuchen I, II, VI und VII.

Wenn in den Versuchen III, IV, V dieses Phänomen nicht oder in kaum nennenswerter Weise zum Ausdrucke kam, so ist dies, wie aus den Protokollen hervorgeht, leicht zu erklären, denn in den Versuchen III und IV haben beide Tiere sehr bald nach dem Eingriffe abortiert. Bei Versuch III haben wir dies aus dem Verhalten des involvierten Uterus erschließen, bei Versuch IV den Eintritt des Abortus am zweiten Tage konstatieren können. Auch im Versuch V hat das Tier die injizierten Föten nur drei Tage im Uterus behalten. Trotzdem sich acht Tage nach der Injektion in allen drei Fällen ein spurenweises Auftreten von Hämolyse für Rinderblut im mütterlichen Serum konstatieren ließ, wollen wir diese Versuche bei der weiteren Besprechung lieber ausschalten.

In den vier übrigen Versuchen ist es zweifellos gelungen, spezifische Hämolysine im mütterlichen Serum nachzuweisen, und zwar war schon regelmäßig acht Tage nach der Operation das erste Auftreten derselben zu konstatieren. Ferner ergibt sich aus diesen vier Versuchen die Tatsache, daß im weiteren Verlaufe der Beobachtung das mütterliche Serum in seiner spezifischen hämolytischen Fähigkeit deutlich zunahm.

Wir kommen auf diese Tatsache später noch zurück. Wiewohl auch in diesen vier Versuchen die Föten vorzeitig ausgestoßen wurden, so haben wir doch ein Recht, zu schließen, daß sie einige Zeit gelebt haben und das Auftreten spezifischer Hämolysine im mütterlichen Serum müssen wir wohl als Ausdruck einer Stoffabgabe von Seiten des Fötus auffassen; in welcher Weise diese stattfindet, soll später erörtert werden. Es fehlt nun allerdings im Falle I, II und VII die Prüfung des fötalen Serums und nur im Falle VI sind wir durch zufällige Anwesenheit beim Abortus in die Lage gekommen, fötales Blut gewinnen zu können und dasselbe auf seine hämolytische Eigenschaft zu prüfen. Dieser Versuch ist daher von besonderem Werte, nicht nur, daß die Föten durch zehn Tage nach der

Injektion im Uterus erhalten blieben, sind dieselben sicherlich erst unmittelbar vor oder während des Geburtsaktes zugrunde gegangen, wie die Inspektion ergab. Die Untersuchung des fötalen Serums zeigte in diesem Falle das vollständige Fehlen von spezifischen Hämolysinen. Auch diese höchst bemerkenswerte Tatsache soll später besprochen werden. Doch würde sich schon aus diesen Befunden mit Sicherheit der Schluß ziehen lassen, daß die in der Mutter nachweisbaren Hämolysine nicht als solche vom Fötus auf die Mutter übergegangen sein können.

A II. Versuche, in denen die Föten den Eingriff durch genügend lange Zeit überstanden und lebend entwickelt wurden.

Versuch I.

31. März 1904, 7 Uhr abends, hochträchtige Ziege; ihr Serum ist weder für Rinder- noch Schafblut hämolytisch. Ein Fötus erhält 1 *cm*³ Rinderblut.

10. April. Der Mutter wird Blut entnommen; das Serum ist für Rinderblut schwach hämolytisch. 1 *cm*³ löst kaum 1 Tropfen.

15. April. Abermalige Blutentnahme. Der gleiche Befund wie am 10. April.

18. April. 7 Uhr abends. Narkose, Laparotomie. Entwicklung zweier Föten, von denen der eine im rechten Horne befindliche und zunächst sich einstellende der injizierte ist. Beiden Föten sowie der Mutter wird Blut zur Serumgewinnung entnommen; auch das Fruchtwasser beider Föten wird aufgefangen.

19. April. Das Serum der Mutter löst kaum 1 Tropfen Rinderblut; Schafblut wird gar nicht gelöst. Das Serum des injizierten Fötus ist hämolytisch für Rinderblut; 1 *cm*³ löst 1 Tropfen vollständig. Schafblut wird nicht gelöst. Das Serum des zweiten Fötus enthält Spuren spezifischer Hämolysine. Das Fruchtwasser beider Föten zeigt keine Spur von Hämolyse. Die Mutter und die Jungen werden am Leben erhalten. Letztere werden mit Kuhmilch aufgezogen.

26. April. Mütterliches Serum enthält immer noch Spuren spezifischer Hämolysine; 1 cm^3 Serum des injizierten Jungen löst 1 Tropfen Rinderblut vollständig, vom zweiten Tropfen Spuren. Das Serum des nichtinjizierten Jungen zeigt, wie schon vorher, kaum nennenswerte Spuren von spezifischen Hämolysinen.

10. Mai. Das Serum der Mutter ist nicht mehr hämolytisch; 1 cm^3 Serum hat nach vier Stunden 1 Tropfen Rinderblut nicht gelöst. Das gleiche Verhalten zeigt das Serum des nichtinjizierten Jungen; 1 cm^3 des Serums des injizierten Jungen löst bald zwei Tropfen Rinderblut, den dritten erst nach vier Stunden unvollständig.

Versuch II.

6. Mai 1904, 11 Uhr vormittags, hochträchtige Ziege. Voruntersuchung ergibt Fehlen von Hämolysinen für Rinder- und Schafblut. Narkose, Laparotomie. Injektion von 5 cm^3 Rinderblut in den unmittelbar vorliegenden, mit dem Rücken eingestellten Embryo.

8. Mai. Das Tier wirft zwei lebende, jedoch nicht ganz ausgetragene Junge. Es läßt sich nicht bestimmen, welches das injizierte ist.

16. Mai. Sowohl die Mutter als die beiden Jungen befinden sich wohl, zeigen normales Verhalten. Die Jungen werden von der Mutter genährt.

16. Mai. Es wird der Mutter und beiden Jungen Serum abgenommen. Das Serum der Mutter und eines Jungen ist nicht hämolytisch, das des andren (also des injizierten) ist hämolytisch für Rinderblut. 1 cm^3 löst zwei Tropfen, davon den ersten nach 20 Minuten. Schafblut wird nicht gelöst.

Wir verfügen in dieser Versuchsreihe leider nur über diese zwei, beziehungsweise einen vollständig »gelungenen« Versuch. Wir sahen als gelungen jene an, bei welchen wir in der Lage waren, die Vorgänge im Fötus mit jenen in der Mutter in Parallele zu bringen, speziell mit Rücksicht auf die Frage, ob die in der Mutter auftretenden Hämolysine von ihr selbst oder vom Fötus gebildet und an sie — passiv — abgegeben wurden. Da wir annehmen mußten, daß das »Mißlingen« der

erst besprochenen Versuchsgruppe darin gelegen war, daß wir einerseits zu wenig entwickelte Früchte zum Versuche bekamen, andrerseits vielleicht auch zu große Mengen injizierten, so setzten wir die Versuche solange fort, bis wir glaubten, die zum vollständigen Gelingen des Versuches nötigen Bedingungen gefunden zu haben. Da nun einerseits die in der Trächtigkeit allzuweit vorgeschrittenen Tiere früher zum Wurfe kamen, ehe sich im Fötus die zu erwartenden Vorgänge abspielen konnten, in anderen Fällen wieder aus übergroßer Vorsicht die injizierte Menge so gering gewählt wurde, daß die im Anschlusse an den Eingriff vielleicht eingetretenen Veränderungen der biologischen Eigenschaften des Blutes nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten, auch noch eine Reihe anderer Faktoren mitspielen dürfte, welche das Gelingen des Experimentes in Frage stellen, so wird es begreiflich, daß die Zahl der besprochenen Versuche so spärlich ausfiel. Nichtsdestoweniger glauben wir doch ein Recht zu haben, die aus dem einen der in unserem Sinne »positiv« ausgefallenen Versuche sich ergebenden Schlüsse zu verallgemeinern. Als besonders bemerkenswertes Resultat ergibt zunächst der erste Versuch anscheinend im Gegensatze zu den Versuchen der ersten Reihe folgendes:

1. In der Mutter treten nur Spuren von spezifischen Hämolysinen auf, die nach dem weiteren Verlaufe zu urteilen, als passive zu betrachten sind.

2. Während im Versuche VI (Versuchsgruppe AI, p. 9), dem einzigen, in welchem der Fötus längere Zeit (10 Tage) nach der Injektion im Uterus verblieben war, im fötalen Serum keine Spur von spezifischen Hämolysinen gefunden wurde, finden wir im Versuche I, allerdings nach 18 Tagen intrauterinen Lebens, post injectionem das Serum spezifisch hämolytisch.

Während wir also erwartet hatten, daß der »gelungene« Versuch nur in exakterer Weise eine weitere Bestätigung der einheitlichen Befunde der früheren Versuche erbringen werde (Fehlen von Hämolysinen im Fötus, aktive Immunhämolysine im mütterlichen Serum), zeigt sich das überraschende Resultat: Anwesenheit aktiver Immunhämolysine im Fötus und das Fehlen solcher im mütterlichen Serum.

B. Versuche mit Vorbehandlung der Mutter.

Diesen Versuchen haben wir einen vorausgeschickt, der uns zunächst orientieren sollte über den Zeitpunkt des ersten Erscheinens der spezifischen Hämolysine bei einmaliger Vorbehandlung und über ihre Zunahme im vorbehandelten erwachsenen Tiere.

Versuch.

13. Dezember 1903, 12 Uhr mittags. Graue, nicht trächtige Ziege. Das Serum des Tieres löst Rinderblut gar nicht. Das Tier erhält subcutan 3 cm^3 dieses Blutes.

Am 18. Dezember abends wird dem Tiere Blut zur Serumgewinnung abgenommen.

Befund vom 19. Dezember. 1 cm^3 des Serums löst 1 Tropfen Rinderblut und zeigt auch ein starkes Agglutinationsvermögen für Rinderblutkörperchen.

Befund vom 2. Jänner 1904. Das Serum ist sehr stark hämolytisch; 1 cm^3 löst bis 10 Tropfen Rinderblut vollständig.

Nachdem wir uns durch diesen Vorversuch überzeugt hatten, daß der Nachweis spezifischer Hämolysine in dem Blute der Ziegen schon 5 Tage nach einmaliger Vorbehandlung mit Rinderblut (3 cm^3) gelingt und daß dann eine bedeutende Zunahme spezifischer Hämolysine nach weiteren 8 Tagen erfolgt, so gingen wir an die Ausführung der eigentlichen Versuche, welche darin bestanden, daß wir trächtige Tiere vorbehandelten, um im fötalen Blute nach spezifischen Hämolysinen zu suchen.[1]

---

[1] Bis zu einem gewissen Grade ist auch hieher die Publikation von H. Merkl über die Vererbung der Präcipitinreaktion (Münchener med. Wochenschr. 1904, p. 329, Nr. 8) gehörig, die den Übergang wirksamer Präcipitine eines immunisierten Tieres auf die Jungen erwiesen hat.

Kraus kommt in einer Arbeit — Über das Vorkommen der Immunhämagglutinine und Immunhämolysine in der Milch (Wiener klin. Wochenschr. 1901, Nr. 31) — auch auf die Frage von der Übertragung von Immunhämolysinen der immunen Mutter auf das Junge zu sprechen. Es gelang ihm, in einem Falle zu zeigen, daß das Junge einer Mutter, die er durch viele Monate mit großen Mengen Hammelblut vorbehandelte, und deren Serum stark hämo-

Versuch I.

8. Februar 1904, 8 Uhr abends. Graue, trächtige Ziege erhält 5 cm^3 jenes Rinderblutes, das vom Serum derselben nicht gelöst wird. Schafblut wurde ebenfalls nicht gelöst.

13. Februar. Das Serum der Mutter zeigt beginnende Hämolyse und Agglutination für Rinderblut. Dem Tiere werden um 8 Uhr abends neuerdings 5 cm^3 Rinderblut injiziert.

17. Februar. Das Serum der Mutter ist stark hämolytisch; 1 cm^3 Serum löst 9 Tropfen Rinderblut, dagegen nicht Schafblut. Dem Tiere wird nun in Äthernarkose ein Fötus von 9 *cm* Länge durch Sectio caesarea rasch entnommen, sein Blut aus Nabelarterien und Halsgefäßen aufgefangen, überdies Amniosflüssigkeit und Allantoiswasser separat gesammelt.

18. Februar. Weder das fötale Serum, noch das Fruchtwasser, noch die Allantoïsflüssigkeit enthalten spezifische Hämolysine.

Versuch II.

29. Februar 1904. Hochträchtige weiße Ziege, Serum nicht hämolytisch für Rinder und Schafblut. Das Tier erhält $12^1/_2 cm^3$ Rinderblut.

1. März. Abermalige Injektion der gleichen Dosis Rinderblut.

2. März. Abermalige Injektion der gleichen Dosis Rinderblut. Das Serum des Tieres ist noch nicht hämolytisch.

11. März. Das Serum zeigt beginnende Hämolyse für Rinderblut; 1 cm^3 löst 1 Tropfen in 20 Minuten.

16. März. Das Serum ist stärker spezifisch hämolytisch. 1 cm^3 löst 2 bis 4 Tropfen in zirka 2 Stunden. Schafblut wird gar nicht gelöst.

30. März. Serum ist stark hämolytisch. 1 cm^3 löst 6 bis 7 Tropfen Rinderblut in 1 Stunde, die ersten 2 Tropfen in 5 Minuten.

---

lytisch wurde, am 4. Tage nach dem Wurfe ein Serum enthielt, das ebenfalls für Hammelblut hämolytisch in allerdings geringerer Menge als das des Muttertieres war. 4 Wochen später waren im Serum des Jungen keine Hämolysine mehr nachweisbar. Auch in einem weiteren Versuche, der nicht des näheren beschrieben ist, konnte von Kraus ebenfalls die Übertragung der Hämolysine von der Mutter auf das Junge festgestellt werden.

Durch Sectio caesarea werden rasch 2 lebende und nahezu ausgetragene Föten entwickelt. Von beiden wird aus der Nabelvene je eine Eprouvette voll Blut aufgefangen; auch Amnios- und Allantoïsflüssigkeit wird isoliert gesammelt. Schluß der Bauchwunde.

31. März. Die Untersuchung beider fötalen Sera ergibt, daß dieselben keine Spur spezifischer Hämolysine enthalten; auch die Amnios- und Allantoisflüssigkeit sind frei von Hämolyse. Dem einen der beiden Jungen wird eine Pravaz'sche Spritze gewaschenen Rinderblutes unter die Rückenhaut einverleibt Beide Jungen werden von nun ab künstlich mit Kuhmilch aufgezogen.

1. April. Das vorbehandelte neugeborene Junge bekommt abermals eine Pravaz'sche Spritze Rinderblut.

7. April. Weder das Serum des injizierten, noch das des nicht injizierten Jungen ist für Rinderblut hämolytisch.

18. April. Das Serum des injizierten Jungen ist deutlich hämolytisch; 1 cm^3 löst 3 Tropfen. Das Serum des nicht injizierten ist nicht hämolytisch.

26. April. Das Serum des injizierten Ziegenjungen löst Rinderblut (1 cm^3 1 Tropfen).

10. Mai. Das Serum des injizierten Jungen ist noch hämolytisch (1 cm^3 löst 1 Tropfen in 1 Stunde).

Versuch III.

3. März 1904, 7 Uhr abends. Weiße, vier Monate trächtige Ziege erhält $7^1/_2$ cm^3 Rinderblut (das Serum hat weder Rinder- noch Schafblut gelöst).

4. März. Subkutane Injektion von $7^1/_2 cm^3$ Rinderblut.

11. März. Das Serum zeigt beginnende Hämolyse für Rinderblut. 1 cm^3 löst zwei Tropfen in zirka 20 Minuten.

16. März. Spezifische Hämolyse. 1 cm^3 löst drei Tropfen in zirka einer Stunde. Schafblut wird, wie auch früher, nicht gelöst.

31. März. Injektion von 22 cm^3 Rinderblut.

5. April. Wurf eines vollständig ausgetragenen normalen Jungen in der Nacht vom 4. April auf den 5. April. Dem Jungen

wird aus der Vena jugularis Blut entnommen, ebenso z
selben Zeit der Mutter.

6. April. Das Serum des Muttertieres ist hoch hämolytis
1 cm^3 löst 10 Tropfen Rinderblut binnen anderthalb Stund
die ersten vier Tropfen in wenigen Minuten. Das Serum d
Neugebornen ist ebenfalls, jedoch nicht so stark hämolytis

1 cm^3 löst fünf Tropfen binnen zwei Stunden. Beide Se
lösen kein Schafblut.

18. April. Das Serum der Mutter ist noch stärker häm
lytisch geworden; 1 cm^3 löst zwölf Tropfen in zirka ei
Stunde. Das Serum des Jungen ist weniger hämolytisch
früher, es löst zwei Tropfen innerhalb zweier Stunden.

26. April. Das Serum des Jungen ist noch deutlich häm
lytisch; 1 cm^3 löst einen Tropfen in zirka anderthalb Stund
1 cm^3 des mütterlichen Serums löst fünf Tropfen in d
Stunden, die ersten vier Tropfen in anderthalb Stunden.

10. Mai. Das Serum der Mutter ist noch hämolytis
1 cm^3 löst vier Tropfen leicht. Das kindliche Serum ist ebenfa
noch hämolytisch, wenn auch in geringerem Grade als bei d
letzten Untersuchung; 1 cm^3 löst einen Tropfen erst nach v
Stunden.

Aus diesen Versuchen geht zunächst hervor, daß ei
aktiv immunisierte Mutter nicht immer die in ihrem Bl
kreisenden Hämolysine an die Frucht abgibt. Ja in unser
Versuchen findet sogar in der Mehrzahl der Fälle ein Übert
solcher Immunkörper nicht statt. Andrerseits ist die Tatsac
zu konstatieren, daß gelegentlich die Hämolysine die plazentar
Scheidewände zu durchdringen vermögen. Es ist nicht lei
zu entscheiden, auf welchen Ursachen diese Verschiedenh
beruht. Vielleicht bestehen individuelle Differenzen; es ka
in einem Individuum derselben Spezies eine größere Durc
lässigkeit für dieselben Substanzen bestehen als in ein
andern, geradeso wie auch in Individuen verschiedener Ti
spezies solche Unterschiede vorkommen. Sehr wahrscheinl
dürfte auch die Menge der im gegebenen Momente im Blute d
Mutter kreisenden Hämolysine von Belang sein. Je mehr d
Mutter produziert und je mehr sich im Blute derselben befind
desto größer ist der Anteil, den sie an die Frucht abgeben ka

Tatsächlich zeigt im Versuch III, das ist derjenige, in welchem ein Übergang von der in der Mutter gebildeten Hämolysine auf das Kind zu konstatieren war, das Muttertier die größten Hämolysinwerte. Auch die Dauer der Vorbehandluug der Mutter dürfte nicht ohne Einfluß sein; je länger endlich das fötale Blut in Kontakt bleibt mit dem mütterlichen hämolysinhältigen, umso mehr wächst die Wahrscheinlichkeit, daß eine Abgabe erfolgt.

Das alles sind Möglichkeiten, an welche man denken muß, Tatsache aber ist, daß es sich in den zwei Fällen, in welchen der Beweis für den Übergang nicht erbracht werden konnte, um fötales Blutserum gehandelt hat, während in dem dritten Falle die Hämolysine in dem Serum des Neugebornen gefunden wurden. Das drängt zur Vermutung, daß es sich um das Alter der Frucht handelt, eine Vermutung, die freilich erst durch weitere Versuche geprüft werden muß.

Wie man sieht, stimmt der letzterwähnte Versuch mit dem von Kraus[1] erhobenen und von uns bereits zitierten Befunde überein. Auch Kraus konnte am Neugebornen (am vierten Tage nach der Geburt) spezifische Hämolysine nachweisen, die er in der Mutter durch lange dauernde Vorbehandlung erzeugt hatte. Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich in der Mutter erzeugte spezifische Hämolysine auf den Fötus, und zwar als solche (passive Immunisierung) übergehen können.

Wenn auch mit dem vorliegenden Thema nicht im direkten Zusammenhange stehend, wollen wir auch an dieser Stelle das Verhalten der Amnios- und Allantoïsflüssigkeit kurz besprechen, sowohl in den ersten zwei Versuchen dieser Versuchsreihe, als auch im Versuche I der Versuchsreihe A II. Die sorgfältige Untersuchung der entsprechenden Flüssigkeit ergab in diesen drei Fällen das Fehlen jeglicher Hämolysine. Weder die spezifischen Hämolysine der Muttertiere (Versuch I und II dieser Gruppe), noch die spezifischen Hämolysine des Fötus (Versuch I der Gruppe A II) waren in der jeweiligen Amnios- oder Allantoïsflüssigkeit nachzuweisen. Weder durch Hinzufügen des inaktivierten Serums der Mutter oder eines normalen Ziegen-

[1] L. c.

serums gelang es, in den genannten Flüssigkeiten die spezifischen Hämolysine für Rinderblut nachzuweisen. Aus diesen Befunden ist also mit Sicherheit zu behaupten, daß weder aus dem mütterliehen noch aus dem kindlichen Serum Hämolysine in das Fruchtwasser übergehen und daß daher, wie dies auch Polano[1] sagt, das Fruchtwasser weder reines kindliches noch reines mütterliches Serum sein könne.

Es erübrigt noch an dieser Stelle zusammenfassend das biologische Verhalten der Föten und Neugebornen zu besprechen. Wir verfügen diesbezüglich aus den zwei Versuchsgruppen über drei hierher gehörige Versuche, und zwar Versuch I und II (Gruppe A II) und Versuch II (Gruppe B). Wir halten uns berechtigt, auf Grund unserer Befunde folgende Schlüsse zu ziehen, welche die Fähigkeit des fötalen, respektive kindlichen Organismus, spezifische Hämolysine zu bilden, betreffen.

1. Schon unmittelbar nach der Geburt besitzt das Individuum die Fähigkeit, ebenso wie der Erwachsene auf die Vorbehandlung mit einer Blutart, für welche es normalerweise keine Hämolysine enthält, mit der Bildung spezifischer Hämolysine zu reagieren.

2. Aber auch schon im intrauterinen Dasein, wenigstens in den letzten Stadien seiner Entwicklung besitzt der fötale Organismus die genannte Eigenschaft. Zu welcher Zeit seines intrauterinen Lebens der fötale Organismus diese Eigenschaft gewinnt, wird wohl nicht leicht zu entscheiden sein und müßte weiteren Untersuchungen vorbehalten werden.

3. Sowohl der kindliche als auch der fötale Organismus reagieren schon auf die Applikation relativ geringer Mengen fremder Blutarten und bei bloß einmaliger Vorbehandlung mit der Bildung spezifischer Hämolysine.

4. Sowohl im fötalen als auch im Organismus des Neugebornen tritt die Bildung von Immunhämolysinen — bei annähernd gleichen Bedingungen — anscheinend später auf als beim erwachsenen Organismus.

Die Betrachtungen, die wir nun zum Schlusse an die Ergebnisse unserer Arbeit knüpfen, wollen wir der Über-

[1] L. c.

sichtlichkeit halber von zwei Gesichtspunkten aus durchführen.

Was haben unsere Versuche für die Physiologie des Fötus und seiner Wechselbeziehungen zur Mutter ergeben und wieweit lassen sich dieselben für die Erkenntnis gewisser pathologischer Vorkommnisse in der Schwangerschaft verwerten?

Was die uns interessierenden Fragen physiologischer Natur anlangt, so haben wir zunächst die bemerkenswerte Tatsache erhoben, daß gewisse Körper des Rinderblutes, die allgemein als den Eiweißkörpern nahestehend betrachtet werden, aus dem Fötus in die Mutter gelangen. Wir haben mit diesem einen Ergebnisse einen Beweis für ein Vorkommnis erbracht, das seit langem postuliert und für das Leben des Fötus als bedeutungsvoll angenommen wurde. Wenn wir und auch andere aus früheren Versuchen, bei denen es sich jedoch nicht um die künstliche Zufuhr von Eiweißkörpern gehandelt hat, gefolgert haben, daß Zerfallsprodukte des kindlichen Stoffwechsels denselben Weg nehmen, so sind wir jetzt in der Lage, dies mit noch größerer Berechtigung aussprechen zu können.

Wir sind übrigens weiters in der Lage, nicht bloß zu erschließen, daß die Produkte des fötalen Stoffwechsels den Weg zur Mutter nehmen können, sondern wir *wissen* auf Grund unserer Experimente, daß Produkte des Fötus in das mütterliche Blut abgegeben werden, denn wir sehen, daß der fötale Organismus Immunhämolysine zu bilden im Stande ist und daß er dieselben zum Teil an die Mutter abgibt.

Als weitere bemerkenswerte Tatsache, die Biologie des Fötus betreffend, geht aus unseren Versuchen hervor, daß er schon intrauterin — wenigstens in den vorgeschrittenen Stadien seiner Entwicklung — mit der Fähigkeit begabt ist, gegen fremde ihm zugeführte Stoffe mit der Bildung von Antikörpern zu reagieren.

Eine besondere Besprechung verdient die Frage, in welcher Weise die Substanzen, welche wir dem *Fötus* einverleibten, auf die Mutter übergehen. Während nämlich ohneweiters aus den Versuchen, welche sich mit der Prüfung des fötalen Serums nach Einverleibung einer fremden Blutart in die Mutter beschäftigten, hervorgeht, daß die in der Mutter gebildeten Immunhämolysine als solche die plazentare Scheide-

wand passieren, da sie im fötalen Serum in geringerer und bald wieder abnehmender Menge erscheinen (passive Immunisierung), können wir nach Vorbehandlung des Fötus in der Mutter unter gewissen Umständen sowohl das Auftreten passiver als auch aktiver Immunhämolysine beobachten. Für das letztere müssen wir annehmen, daß durch die Plazenta nur jene Körper (Antigene, Lysogene) hindurchtreten, welche im Muttertiere die Bildung der spezifischen Hämolysine veranlassen. Hier ist der Ort auf das merkwürdige gegensätzliche Verhalten näher einzugehen, auf das wir schon früher hingewiesen haben, daß nämlich in allen jenen Fällen, in welchen die Föten die Einverleibung nicht überlebten und vorzeitig ausgestoßen wurden, stets im mütterlichen Serum der sichere Nachweis aktiver Immunhämolysine zu erbringen war, während in dem einen Falle, in welchem der Fötus den Eingriff durch lange Zeit ertrug und lebend entwickelt wurde, nur der Nachweis einer passiven Immunisierung der Mutter gelang.

Wir müssen aus der erwähnten Tatsache, daß in jenen Fällen im mütterlichen Serum aktive spezifische Immunhämolysine auftreten, den Schluß ziehen, daß die zur Bildung der Hämolysine erforderlichen Bestandteile der fremden, dem Fötus injizierten Blutart in den Kreislauf der Mutter gelangt sind.

Wir können dies nur so erklären, daß sich entweder die Föten zur Zeit des Experimentes in einem Entwicklungsstadium befunden haben, in welchem ihr Organismus noch nicht die Fähigkeit besaß, Immunkörper zu bilden, so daß die Bestandteile des ihm einverleibten Rinderblutes von ihm durch lange Zeit nicht verändert und als solche an die Mutter abgegeben wurden. Oder daß durch das Experiment und seine Folgen der Fötus derart geschädigt wurde, daß die in ihm vielleicht schon bestehende Fähigkeit der biologischen Reaktion beeinträchtigt wurde.

Die Tatsache, daß eine Mutter einerseits vom Fötus Immunkörper übernehmen kann, andrerseits unter bestimmten Umständen selbst mit der Bildung von Immunstoffen reagiert, bietet unter anderem vielleicht auch eine Möglichkeit, manche durchaus nicht leicht und einwandfrei zu erklärende Erscheinungen der Pathologie zu verstehen.



Réthi L., Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 191—197.

Sekretorische Nerven. Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens.
Réthi L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 191—197

Nervenzentren. Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens.
Réthi L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 191—197.

Sekretion. Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens.
Réthi L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 191—197.

Weicher Gaumen. Die sekretorischen Nervenzentren des weichen Gaumens,
Réthi L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904). p. 191—197.

Pineles F., Über die Funktion der Epithelkörperchen. (I. Mitteilung.)
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 199—238.

Epithelkörperchen, Über die Funktion derselben. (I. Mitteilung.)
Pineles F., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 199—238.

Funktion der Epithelkörperchen. (I. Mitteilung.)
Pineles F., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 199—238.

Schumacher S. v., Der Nervus mylohyoideus des Menschen und der Säugetiere.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 241—272

Nervus mylohyoideus des Menschen und der Säugetiere.
Schumacher S. v., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 241—272.

Fritz W., Über den Verlauf der Nerven im vorderen Augenabschnitte.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 273—283.

Nervenverlauf im vorderen Augenabschnitte.
Fritz W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 273—283.

Augenabschnitt, vorderer. Über den Verlauf der Nerven in demselben.
Fritz W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 273—283.

Kreidl A. und **Mandl L.**, Experimentelle Beiträge zu den physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Fötus und Mutter.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 285—306.

Mandl L. und **Kreidl A.**, Experimentelle Beiträge zu den physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Fötus und Mutter.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 285—306

Wechselbeziehungen zwischen Fötus und Mutter. Experimentelle Beiträge.
Kreidl A. und Mandl L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 285—306.

Fötus und Mutter, Physiologische Wechselbeziehungen.
Kreidl A. und Mandl L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 285—306.

Fritz W., [illegible] vorderen Augenabschnitt. Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 275 [illegible]

Nervenverlauf [illegible]
[illegible] W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., [illegible] 1904
p. 275 [illegible]

Augenabschnitt, [illegible]
[illegible] W., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904)
p. 275 [illegible]

Kreidl A. [illegible] **Mandl L.**, [illegible] physiologischen [illegible]
[illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., [illegible]

Mandl L. [illegible] **Kreidl A.**, [illegible]
[illegible]
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. [illegible]

Wechselbeziehungen [illegible]
[illegible]

Fötus und Mutter, [illegible]
[illegible]

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. VIII. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.

Die intraperitoneale Cholerainfektion bei Salamandra maculosa.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Phagocytose und Immunitätsreaktion

von

Viktor L. Neumayer,

stud. med.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Graz.
Vorstand: Prof. Klemensiewicz.

(Mit 3 Tafeln.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Oktober 1904.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Kaltblütler gegen viele für Säugetiere infektiöse Substanzen ganz oder teilweise immun sind; um so auffallender erscheint es daher, daß die *Salamandra maculosa* gegen die Infektion mit Vibrionen von Cholera asiatica nicht widerstandsfähig ist, sondern in verhältnismäßig kurzer Zeit, bei Verwendung virulenter Kulturen, durch eine nicht übermäßig große Dosis getötet wird. Frösche, und zwar *Rana esculenta* und *temporaria* sowie Tritonen verhalten sich gegen die gleiche Bakterienart auch bei Verwendung von größeren Dosen völlig refraktär. Der im Laboratorium durch lange Zeit fortgezüchtete Stamm von Vibrionen der Cholera asiatica tötete *Salamandra maculosa* innerhalb eines Zeitraumes von höchstens fünf Tagen, wenn die Kultur durch mehrfache Tierpassagen (Meerschweinchen) auf einen erheblichen Grad der Virulenz gebracht worden war. Von diesem Cholerastamme sei erwähnt, daß er durch vielfältige Versuche mit Meerschweinchen, die zur Virulenzsteigerung nötig waren, sich schließlich in einen für Meerschweinchen septikämischen Bakterienstamm verwandelt hatte.

Die *Salamandra maculosa* wurde deshalb gewählt, weil schon früher im Laboratorium durchgeführte Versuche ergeben hatten, daß man bei diesem Tiere den Verlauf der Phagocytose bei intraperitonealer Infektion ganz besonders gut verfolgen kann. Dies hat darin seinen Grund, daß die bei der Phagocytose in Betracht kommenden beweglichen Zellen durch eine sehr charakteristische Form ihrer Kerne sowie auch durch andere Eigenschaften ihres Protoplasmabaues ausgezeichnet sind, worüber Klemensiewicz (1 und 2) ausführlich berichtet hat.

Bevor ich auf die Versuche an *Salamandra maculosa* eingehe, will ich nur noch einiges über die zu diesen Versuchen verwendete Cholerakultur mitteilen. Dieselbe rührt her von der Untersuchung eines Cholerafalles aus dem Jahre 1893 und wurde seitdem durch vielfältige Tierpassagen im Vollbesitze ihrer biologischen Eigenschaften erhalten. So z. B. verflüssigt sie nicht nur alkalische, sondern auch neutrale Gelatine annähernd so schnell wie eine frisch aus der menschlichen Choleraleiche herausgezüchtete Kultur, zeigt lebhafte Bewegung im hängenden Tropfen und erwies sich, insbesonders unmittelbar aus dem Tiere herausgezüchtet, als sehr virulent. Über gewisse Modifikationen des Züchtungsverfahrens mit Bezug auf die Virulenzsteigerung hat neulich in einer Untersuchung aus dem hiesigen Laboratorium Franz Fuhrmann berichtet (3). Die Virulenz dieser Kultur wurde schließlich auf eine solche Höhe gebracht, daß 0·01 *mg* und in einigen Versuchen auch noch weniger, auf 100 *g* Körpergewicht eines Meerschweinchens berechnet, die Dosis letalis minima (D. l. m.) darstellte. Es wurden niemals ältere als 24stündige Kulturen zu den Versuchen verwendet, wobei ich noch hinzusetzen will, daß im hiesigen Laboratorium die Gepflogenheit herrscht, für jeden Versuch die Menge der eingespritzten feuchten Kultur in der Öse abzuwägen und eine gleichmäßige Aufschwemmung in Bouillon daraus zu bereiten. Dieselbe Methode zur Bestimmung der Menge eingespritzter Kultur verwendete auch ich bei meinen Versuchen an *Salamandra maculosa*. In Bezug auf den Wert der D. l. m. besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen *Salamandra maculosa* und dem Meerschweinchen. Auf 100 *g* Körpergewicht berechnet, zeigte sich bei den virulentesten Kulturen 0·008 bis 0·01 *mg*

als D. l. m. für das Meerschweinchen, während bei *Salamandra maculosa* die D. l. m., auf 100 *g* Körpergewicht berechnet, nicht geringer war als 0·5 *mg*. Es zeigt sich somit die *Salamandra maculosa*, nach der D. l. m. beurteilt, viel widerstandsfähiger als das Meerschweinchen gegenüber der Infektion mit diesen Vibrionen.[1]

1. Verlauf der Phagocytose bei nicht immunisierter Salamandra maculosa.

Wenn man *Salamandra maculosa* durch Einstich an der linken Bauchseite, etwa an der Grenze zwischen dem unteren Drittel und den oberen zwei Dritteln, der Strecke zwischen vorderen und hinteren Extremitäten, eine Vibrionenkultur einspritzt, so tritt bei nicht allzu großen Dosen bald nach der Injektion Phagocytose auf. Die Geschwindigkeit, mit welcher die Ansammlung von Zellen in der Bauchhöhle und die Aufnahme der Vibrionen in das Innere dieser Zellen eintritt, hängt wesentlich von einer Reihe von Umständen ab, unter denen nicht nur die Dosis, sondern insbesonders auch der Grad der Virulenz der angewendeten Kultur von besonderer Wichtigkeit ist. Ich habe es versucht, mit Kulturen von annähernd konstanter Virulenz und möglichst gesteigerter Stärke zu arbeiten; dabei vermied ich es, um den Verlauf der Phagocytose nicht durch den Tod des Tieres unterbrochen zu sehen, extrem hohe Dosen anzuwenden. Die Phagocytose tritt sehr bald nach der Injektion auf. Bei Anwendung mäßiger, nicht tötlicher Dosen kann man etwa die vierte bis sechste Stunde nach der Injektion als jenen Zeitpunkt bezeichnen, in welchem durch Punktion der Bauchhöhle mit einer Glaskapillare vibrionenhaltige Leukocyten nachweisbar sind. Bei stärkeren Dosen tritt, wie ich Gelegenheit hatte zu beobachten, die Phagocytose auch etwas früher auf. Über diese Verhältnisse werde ich später bei der Beschreibung der Resistenzversuche berichten und vorläufig die Frage unerörtert lassen, ob unmittelbar nach der Einspritzung

[1] Die von mir benützten frisch eingefangenen Salamander wogen durchschnittlich zwischen 30 und 40 *g* und nahmen in der Gefangenschaft oft ziemlich beträchtlich an Körpergewicht ab.

einer infektiösen Substanz in die Bauchhöhle solche Erscheinungen auftreten, welche Metschnikoff mit dem Namen der Phagolyse bezeichnet hat. Tatsache ist, daß unmittelbar nach Einspritzung einer infektiösen oder nicht infektiösen Substanz, die im späteren Verlaufe des Versuches jedenfalls zur Ansammlung von Leukocyten in der Bauchhöhle führt, nur wenige Leukocyten bei der Punktion auffindbar sind.

Das Verfahren, durch Punktion der Bauchhöhle von *Salamandra maculosa* sukzessive Entnahmen des Bauchhöhleninhaltes vorzunehmen und die gewonnenen Flüssigkeitsmengen teils im Ausstrichpräparat, teils im hängenden Tropfen zu verarbeiten, hat sich bei *Salamandra maculosa* als nicht sehr zweckmäßig erwiesen. Häufig genug zeigen nur die Präparate von den ersten Proben die erforderliche Reinheit und enthalten nur die eingespritzten Vibrionen. Bei späteren Proben fanden sich nicht selten auch andere Bakterienarten, die, da eine Verletzung des Darmes ausgeschlossen war, nur von außen durch die Punktionswunde eingedrungen sein konnten. Das Verfahren, das Tier zu töten und aus der eröffneten Bauchhöhle die Präparate zu gewinnen, erschien mir für Versuche an *Salamandra maculosa* viel zweckmäßiger, wenn auch diese Art der Versuchsanordnung eine größere Anzahl von Tieren beansprucht.

Eine der auffälligsten Erscheinungen beim Beginn und im weiteren Verlaufe des phagocytotischen Prozesses bei *Salamandra maculosa* ist das Verhalten der Vibrionen gegenüber den Färbungsmitteln. Ich verwendete sowohl 1 $^0/_0$ Lösung von Methylenblau med. pur. Höchst als auch die modifizierte Romanoffsky'sche Färbung (4). Die extrazellulären Vibrionen zeigten sehr bald nach der Injektion eine bedeutend verminderte Färbbarkeit gegenüber den in gleicher Weise gefärbten Ausstrichen der 24stündigen Agarkultur. Die intrazellulären Vibrionen mit gut erhaltener Struktur sowie die innerhalb der Zellen vorfindlichen Granulationen, welche sicher bakteriellen Ursprungs sind, zeigten dagegen eine sehr intensive Färbung. Diese Erscheinung mag vielleicht an eine bestimmte Phase der Phagocytose gebunden, also nicht jederzeit in auffälliger Weise bemerkbar sein, immerhin aber tritt sie bei der Verwendung nicht letaler oder gerade noch tödlicher Dosen schon in den Anfangsstadien

der Phagocytose auf und dauert sicher länger als 24 Stunden an. Bei Anwendung des gewöhnlichen wässerigen Methylenblau Höchst macht es geradezu den Eindruck, als ob die intrazellulären Vibrionen und ihre Zerfallsprodukte mit Hilfe von Beizfarben gefärbt wären, während die extrazellulären Vibrionen im wesentlichen schwach gefärbt erscheinen, wie dies ja den Vibrionen der Cholera asiatica in der Kultur eigentümlich ist; ja in vielen Fällen kann man sich davon überzeugen, daß die in der Kultur gewachsenen und zu Ausstrichpräparaten verarbeiteten Vibrionen ceteris paribus noch besser färbbar sind als die im Peritonealexsudat befindlichen extrazellulären Vibrionen. Diese Verhältnisse sind besonders klar in den ersten Stadien der Phagocytose ausgeprägt, während in den späteren, in denen durch Zugrundegehen von Leukocyten Vibrionen oder deren Zerfallsprodukte wieder frei werden, die geschilderten Erscheinungen mannigfaltige Komplikationen erfahren.

Was nun den Verlauf des phagocytären Prozesses betrifft, d. h. die sukzessive Aufnahme von Vibrionen in das Innere des Leibes von beweglichen Zellen, so findet man, wie dies schon früher erwähnt wurde, unmittelbar nach der Injektion und im Verlaufe der ersten 60 bis 80 Minuten nur wenige Zellen, in deren Innerem sich Vibrionen vorfinden. Auch die Zahl der in einen solchen Phagocyten aufgenommenen Vibrionen ist anfangs unbeträchtlich. In späteren Stadien des phagocytären Prozesses ändert sich das Bild insofern, als nicht nur die Anzahl der Phagocyten sukzessive zunimmt, endlich einen Höhepunkt erreicht und allmählich wieder abklingt, sondern auch der Gehalt der Leukocyten an Vibrionen eine beträchtliche Zunahme erfährt. Ein solcher Verlauf der Phagocytose findet sich nur bei frischen, nicht vorbehandelten Tieren, wenn eine bestimmte, aber sicher nicht tödliche Dosis appliziert wurde. Ganz charakteristisch sind bei diesem Verlaufe der Phagocytose die Bilder der mit Vibrionen vollgepfropften Leukocyten. In solchen Leukocyten sieht man die Vibrionen fast ausschließlich in Form von rundlichen Ballen oder Klümpchen innerhalb des Leibes der Freßzelle angeordnet. Gelegentlich erscheint ein solcher Phagocyt im Ausstrichpräparate in Form einer kreisförmigen Scheibe, in der der blaß gefärbte Kern noch deutlich zu erkennen ist, während der

übrige Teil der Zelle ausschließlich aus rundlichen Klümpchen von Kommabazillen zusammengesetzt erscheint. Diese Bilder sind schwierig zu deuten, weil sie ganz unmittelbar den Eindruck hervorrufen, als ob die in die Zellmasse aufgenommenen Vibrionen durchaus nicht sofort durch zelluläre Tätigkeit zerstört werden würden, sondern im Gegenteile der Anschein erweckt wird, als ob die Vibrionen innerhalb des Zelleibes noch die Bedingungen für weiteres Wachstum fänden, denn die rundlichen Klümpchen der Kommabazillen sehen aus wie frisch ausgewachsene Kolonien. Diese Deutung der Klümpchen als Kolonien von Choleravibrionen innerhalb der Phagocyten gewinnt auch noch dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß im Präparat gelegentlich kernlose, kleinere Zellreste zu beobachten sind, die aus wohlerhaltenen, klümpchenförmig angeordneten Vibrionen bestehen und außerdem in solchen mit Vibrionenklümpchen erfüllten Zellen die morphologisch leicht kenntlichen Zerfallsprodukte der Vibrionen entweder ganz fehlen oder nur in sehr geringer Menge vorhanden sind. Was gegen diese Auffassung sprechen würde, wäre der Umstand, daß auch diese in ihrer Form wohlerhaltenen Vibrionen eine stärkere Färbbarkeit besitzen als extrazelluläre, was wieder nur in dem Sinne gedeutet werden kann, daß gewisse Partien der Bakterienzelle nach ihrer Aufnahme in den Zelleib des Phagocyten in einer ähnlichen Weise beeinflußt werden, wie dies etwa bei der Anwendung von Beizen auf Ausstrichpräparate von Kulturen angenommen werden muß. Freilich läßt sich beim Ausstrichpräparat der Nachweis nicht liefern, daß eine solche Wirkung des Zellsaftes auf den Bakterienleib schon während des Lebens zu stande kommt, man könnte auch eine postmortale Wirkung annehmen. Eine solche Auffassung erscheint aber gezwungen, da ja beim raschen Trocknen des Ausstrichpräparates dieser Vorgang außerordentlich rasch ablaufen müßte. Es bleibt daher kaum eine andere Deutung übrig als die, daß die in den Zellleib aufgenommenen Vibrionen sehr bald nach ihrer Aufnahme eine Veränderung der mit der Färbbarkeit in Beziehung stehenden Anteile ihres Leibes erfahren, welche sie aber ihrer Vegetationskraft nicht oder nicht völlig beraubt.

Es wird wohl das Wahrscheinlichste sein, daß die als Phagocyten tätigen Zellen durchaus nicht alle gleiche biologische Energie besitzen, sondern daß der phagocytäre Prozeß bei einigen weniger widerstandsfähigen Wanderzellen zwar zur Aufnahme der Vibrionen in das Innere der Zellen, nicht aber zu einer Zerstörung dieser, sondern vielmehr zu einer Zerstörung des Leukocyten führt. Für die Zulässigkeit dieser Auffassung spricht auch der Umstand, daß Metschnikoff sich zu der Annahme einer Phagolyse genötigt sah, worunter meines Erachtens die Auflösung von Wanderzellen verstanden werden kann, welche gerade nach der Annahme Metschnikoff's im Beginne der Phagolyse am intensivsten sein soll. Soweit ich wenigstens den Begriff der Phagolyse Metschnikoff's verstehe (5 und 6), werden die Phagocyten, beziehungsweise die beweglichen Zellen, die normalerweise in der Bauchhöhle vorhandenen Leukocyten, wie Metschnikoff meint — was aber durchaus nicht bei allen Tierspezies und unter allen Verhältnissen zutrifft — durch Injektion von infektiöser oder nicht infektiöser Substanz in der Bauchhöhle zum Verschwinden gebracht oder, wenn sie nicht verschwinden, in ihrer Beweglichkeit sowie in ihrer Form wesentlich geschädigt. Obgleich nun meine Erfahrungen über den Gehalt der gesunden Peritonealhöhle an Wanderzellen durchaus nicht den Schluß zulassen, daß im unverletzten, frischen Tier irgend erhebliche, also leicht nachweisbare Mengen von Wanderzellen vorhanden seien, so muß doch die Tatsache zugestanden werden, daß unmittelbar nach der Injektion keine Phagocyten in irgend nennenswerten Mengen nachweisbar sind und daß im Verlaufe des phagocytären Prozesses sicher viele Leukocyten zu Grunde gehen. Nur in diesem Sinne kann ich mich der Ansicht Metschnikoff's über das Bestehen einer Phagolyse anschließen.

Zur weiteren Erörterung der eben beschriebenen Bilder von mit Klumpen und Ballen von Vibrionen erfüllten Phagocyten will ich noch einiges bemerken, was mit den Eigentümlichkeiten des von mir verwendeten Cholerastammes zusammenhängt. Ich habe schon erwähnt, daß dieser Stamm die biologischen Eigentümlichkeiten des Wachstums der Cholerakultur

auf verschiedenen Nährböden, insbesondere das Verflüssigen der Gelatine und die Beweglichkeit im hängenden Tropfen. typisch ausgeprägt zeigte. Außerdem kann zur Charakterisierung des Stammes noch dienlich sein, daß Immunisierungsversuche, welche von anderer Seite am Meerschweinchen vorgenommen wurden, einen Zweifel darüber nicht aufkommen ließen, daß es sich um eine Cholera asiatica-Kultur handelt, die allerdings durch die vielen Versuche am Meerschweinchen in ein typisches, meerschweinchenpathogenes Bakterium umgewandelt wurde. Eine auffällige Erscheinung an dem Cholerastamme war nun der Mangel irgendwelcher beträchtlichen Fadenbildung; längere Fäden, wie sie sonst bei Cholerakulturen beim Züchten in flüssigen Nährböden, insbesonders Bouillon, gelegentlich vorkommen, oder das Auftreten von Spirillen, war niemals oder doch nur in äußerst seltenen Fällen und auch dann nur in rudimentärer Weise zu beobachten. Es gehört somit dieser Cholerastamm in die Reihe derjenigen, welche keine besondere Neigung zur Spirillenbildung zeigen. In Ausstrichpräparaten von Peritonealexsudat, in welchen alle möglichen Phasen von Klümpchenbildung und Häufchenbildung zu beobachten waren, kamen nun auch solche Stadien der beginnenden Klümpchenbildung zur Beobachtung, bei welchen die in die Zellen eingeschlossenen Vibrionen das Aussehen eines spiralig aufgerollten Fadens hatten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der von mir verwendete Cholerastamm nur innerhalb der Zellen, während der Phagocytose, die Neigung zur Spirillenbildung zeigt, welche ihm unter günstigen Wachstumsbedingungen auf künstlichen Nährböden mangelt. Betrachtet man die Fadenbildung, wie dies vielseitig für die verschiedenen Bakterienstämme geschieht, als eine Herabsetzung der normalen biologischen Wachstumsenergie, so könnte man in den geschilderten Verhältnissen auch ein Kriterium dafür finden, daß die innerhalb der Zellen befindlichen Vibrionen in gewissen Stadien der Phagocytose zwar noch vegetationsfähig sind, aber die Vegetationskraft doch herabgesetzt erscheint.

Wenn ich bisher nur solche Formen von Phagocytose beschrieben habe, bei denen die wohlerhaltenen Vibrionen oder deren spirillenähnliche Umwandlungsprodukte hauptsächlich in den Vordergrund treten, so findet man bei jedem Versuch an *Salamandra maculosa*, sei er nun mit einer tödlichen Dosis oder einer nicht tödlichen angestellt, mehr minder reichlich Zellen, in deren Innerem neben wohl erhaltenen Vibrionen auch Zerfallsprodukte derselben (Bakteriengranulationen) (7 und 8) vorhanden sind. Es wird wohl nicht nötig sein, besondere Gründe dafür anzuführen, daß die in den Phagocyten sichtbaren größeren und kleineren Kügelchen, diplokokkenähnlichen Gebilde und verschiedenartig geformten Körperchen, Zerfallsprodukte des Bakterienleibes darstellen. Dafür spricht unter anderem auch die intensive Färbbarkeit mit Methylenblau, welche allerdings, wie gleich bemerkt werden soll, nicht dauernd vorhanden zu sein braucht, da ja diese Bakteriengranulationen offenbar schließlich einem lytischen Prozeß unterliegen und damit auch ihre tinktoriellen Eigenschaften ändern können. Wenn man wenigstens die Fig. 1 als Prototyp einer solchen Zelle betrachtet, so findet man, daß bei der Anwendung der Romanoffsky'schen Färbung die tinktorielle Verschiedenheit der in der Zelle vorfindlichen Granulationen und bakteriellen Gebilde eine äußerst mannigfaltige sein kann. Solche Zellen, welche Bakteriengranulationen enthalten, bieten eine sehr große Mannigfaltigkeit in Bezug auf den Gehalt an solchen Granulationen und außerdem im Zelleib eingeschlossenen, wohl erhaltenen Vibrionenformen. Während einige Zellen ausgezeichnet sind durch ein Überwiegen der Granulationen, ja manche nur Granulationen zu enthalten scheinen, findet man andere, in denen die Granulationen gegenüber den wohlerhaltenen Vibrionen nur in verschwindend kleiner Zahl vorhanden sind.

Damit ist erwiesen, daß bald nach der Injektion von Choleravibrionen viele derselben in den Leib der Leukocyten aufgenommen werden und hier teils weiterwuchern, schließlich zu kolonieähnlichen Klümpchen heranwachsen und zum Zerfalle der Leukocyten führen, oder aber, daß in andern Zellen eine Auflösung der Bakterien zu Körnchen und Kügelchen

zu stande kommt, welche in ähnlicher Weise zu verlaufen scheint, wie dies Pfeiffer (l. c.) für die Immunitätsreaktion am Meerschweinchen beschreibt. Wir sehen also einen Vorgang der Bakterienauflösung, soweit er morphologisch zu verfolgen ist, innerhalb der Phagocyten vor sich gehen.

Mit der Charakteristik der beim Phagocytismus beteiligten Zellarten habe ich mich nicht besonders beschäftigt, doch geht aus den Untersuchungen von Klemensiewicz (l. c. Nr. 2) hervor, daß bei derartigen Prozessen hauptsächlich die polymorphkernigen Zellen, welche die typische Gruppe der Wanderzellen bei *Salamandra maculosa* darstellen, beteiligt sind. Um Mißverständnisse zu vermeiden, möchte ich nur bemerken, daß unter polymorphkernigen Zellen nicht nur solche Zellen zu verstehen sind, deren Kern immer und jederzeit gelappt ist. Durch diese Bezeichnung ist vielmehr nur angedeutet, daß der Kern dieser Zellen die Fähigkeit besitzt, verschiedenartige Gestalten anzunehmen und Klemensiewicz hat auseinandergesetzt, daß die Vorstufen dieser Zellen jedenfalls mononukleäre Wanderzellen sind. Aus solchen mononukleären Wanderzellen entwickeln sich in den verschiedenen Phasen ihrer biologischen Tätigkeit, besonders bei deren meist amitotischer Teilung, Zellen mit Lochkernen, Ringkernen, hufeisenförmigen Kernen und andern gelappten Kernen. Eigentliche polynukleäre Formen erkennt Klemensiewicz als lebenskräftige Formen nicht an. Diese betrachtet er vielmehr als Zellen, welche der Destruktion, dem Absterben entgegengehen.

Damit ist ausgesagt, daß man durchaus nicht berechtigt ist, alle mononukleären Zellformen, welche man im Exsudat vorfindet — und bei *Salamandra maculosa* findet man oft sehr viele solche — als eine besondere Art von Zellen zu betrachten. Einen derartigen Unterschied, wie ihn Metschnikoff zwischen Makrophagen und Mikrophagen statuiert, zu welchen letzteren er hauptsächlich die polymorphkernigen Gebilde rechnet, kann man bei *Salamandra maculosa* nicht auffinden. Auch die eosinophilen Zellen von *Salamandra maculosa* gehören der Gruppe der polymorphkernigen Wander-

zellen an und auch diese findet man, wenn auch selten, beim phagocytären Prozeß beteiligt.[1]

Wenn man nun auch alle mononukleären Zellformen und jene mit vielfach gegliedertem Kern, sowie alle Übergänge zwischen diesen als eine einzige Zellart, nämlich als polymorphkernige, feingranulierte Wanderzellen betrachtet und dazu noch die eosinophilen Zellen rechnet, so wäre es doch ganz gefehlt, wenn man meinen würde, daß bloß diese zwei Zellformen in dem Peritonealinhalt von *Salamandra maculosa* zu beobachten sind. Außer diesen Zellformen, die nicht allzu schwer durch ihr Verhalten gegenüber Tinktionsmitteln zu erkennen sind, findet man oft mehr oder minder reichlich andere Zellformen, deren Ursprung sehr schwierig zu deuten ist. Es kommen Zellen mit besonders großen, blasigen Kernen vor, deren Cytoplasma unter dem Einfluß der Präparation so gelitten hat, daß die genaueren Strukturverhältnisse im Ausstrichpräparate nur außerordentlich schwierig zu erkennen sind. Zwar habe ich es nicht versäumt, durch Kontrollpräparate, welche ich nach den in der Histologie üblichen Methoden (Fixation und Härtung) behandelt hatte, zu untersuchen, ob diese Zellen vielleicht dem Endotelbelag des Mesenteriums das Darmes oder der Bauchhöhle entstammen, bin aber auch da zu keinem befriedigenden Resultat gelangt. So viel erscheint sicher, daß die im Ausstrichpräparat blasig

[1] Was die phagocytäre Tätigkeit der eosinophilen Zellen anlangt, so findet man verhältnismäßig selten Bakterien im Leibe eosinophiler Zellen; nur wenige Präparate sind mir zu Gesicht gekommen, in denen ich Bilder fand, welche eine reichliche Aufnahme von Bakterien in den Leib dieser Zellen ganz deutlich erkennen lassen. Solche Bilder zeigten in der wohlerhaltenen Zelle bei Anwendung der Romanoffsky'schen Färbung oder der Färbung mit Methylenblau und nachheriger Entfärbung mit verdünnter wässeriger Eosinlösung, den Kern hellblau gefärbt, die eosinophilen Granulationen deutlich rot und große Mengen von wohlerhaltenen Vibrionen und Bakteriengranulationen dunkelblau. Dabei war der Inhalt der Zellen anscheinend in drei streng gesonderte Teile geteilt: eine dieser Abteilungen enthielt den Kern, die zweite sämtliche eosinophilen Granulationen ohne Bakterien und in der dritten Abteilung waren die Bakterien zu Ballen und Klümpchen angeordnet. Derartige Bilder erwecken den Eindruck, als ob bei der Phagocytose in der eosinophilen Zelle weder der Kern noch die eosinophilen Granulationen, sondern nur die übrigen Anteile des Cytoplasmas aktiv beteiligt wären.

erscheinenden Zellen, welche bei der Methylenblaufärbung, sei es nach Romanoffsky, oder bei der mit gewöhnlichem Methylenblau, durch ihre mehr in das Violette spielende Färbung ausgezeichnet sind, dem Endotelbelage nicht angehören. Ob man es hier aber mit eigentlichen Wanderzellen zu tun habe, das konnte ich nicht entscheiden. Diese Art von zelligen Gebilden sind entschieden die auffälligsten und durch ihre bedeutende Größe und durch die eben erwähnte Färbung vor den anderen zelligen Gebilden ausgezeichnet. Häufig sind diese Zellen wegen des Mangels an Protoplasma freien Kernen ähnlich.

Andere Zellformen, wie solche mit einem großen blaßblauen Kern, ziemlichen Mengen von Protoplasma, dann Zellen, welche verschieden gestaltete Kerne, reichliche Vakuolen und Pigmentkörnchen enthalten, kommen oft in großen Mengen im Exsudat vor. Da meine Untersuchungen nicht darauf gerichtet waren, die Ursprungsstätten dieser Zellen und den genetischen Zusammenhang der verschiedenen durch ihre Kernform ausgezeichneten Gebilde zu erforschen, so muß ich mich in dieser Hinsicht auf einige kurze Andeutungen beschränken. Nach den Untersuchungen von Klemensiewicz l. c. ist es für die polymorphkernigen Leukocyten von *Sal. mac.* sichergestellt, daß die mit gelappten, untereinander zusammenhängenden Kernfragmenten versehenen Zellen aus mononukleären Gebilden, in der früher schon angedeuteten Weise, hervorgehen. Damit ist aber, nach den Erörterungen von Klemensiewicz, nicht ausgesagt, daß alle mononukleären Zellformen, welche im Exsudat vorgefunden werden, Vorstufen von polymorphkernigen Gebilden sein müssen. Für die Richtigkeit dieser Anschauung spricht die Tatsache, daß man sehr häufig mit Pigment angefüllte Zellen findet (Chromophagen). Wieder andere lassen im Inneren ihres Cytoplasmas keine körperlichen Gebilde erkennen, kurz, in dieser Hinsicht herrscht eine große Mannigfaltigkeit. Zur Entscheidung der Frage, ob hier verschiedene Arten von Zellen vorliegen, waren die von mir angewendeten Methoden nicht geeignet und meine Untersuchungen nicht darauf gerichtet. Nur so viel scheint mir sicher, daß bei *Salamandra maculosa* ein Unterschied der Zellen im

Sinne von Metschnikoff's Makrophagen und Mikrophagen nicht aufgefunden werden kann. Man darf auch nicht vergessen, daß den polymorphkernigen Leukocyten die Fähigkeit der amitotischen Teilung in hohem Grade zukommt, und daß auch innerhalb, von mit infektiöser Substanz durchsetzten Exsudatmassen, die Möglichkeit einer solchen Teilung nicht ausgeschlossen werden kann. Zum mindesten hat Klemensiewicz in seinen Untersuchungen über die Amitose und Mitose (9) den Nachweis geliefert, daß auf dem Wege der amitotischen Teilung sowohl einerseits ganz normale, den Mutterzellen funktionell vollständig gleichwertige Tochterzellen entstehen können, daß aber anderseits die Amitose zur Produktion von ganz kleinen Teilprodukten führen kann. Das Letztere geschieht immer dann, wenn der Teilungsprozeß unter ungünstigen Umständen stattfindet. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen wird es nicht schwer, die Verschiedenartigkeit der Größe, welche man an den phagocytär tätigen Zellen bemerkt, zu erklären.

2. Verlauf der Phagocytose bei immunisierter Salamandra maculosa.

Bevor ich den Verlauf der Phagocytose beschreibe, will ich einige Bemerkungen über die Immunisierung der *Salamandra maculosa* machen. Mit Kulturen, die durch Chloroform abgetötet worden waren und welche in geringer Menge (0·5 bis 1 *mg*) injiziert wurden, begann ich die Immunisierungsversuche und ging nach der zweiten Injektion abgetöteter Kulturen zur Einspritzung 24stündiger, vollvirulenter Kulturen über. Durch mehrere Monate hindurch fortgesetzte solche Versuche setzten mich schließlich in den Besitz von 29 Stück immunisierten Salamandern. Unter diesen befanden sich auch solche Tiere, die zur Bestimmung der D. l. m. vollvirulenter Kulturen verwendet worden und wegen zu geringen Mengen der verwendeten Kultur nicht eingegangen waren. Es sei gleich bemerkt, daß die Resistenz der, wenn auch durch Monate hindurch immunisierten Tiere, niemals eine beträchtliche war; eine etwa achtfache D. l. m., an Kontrolltieren bestimmt, ertrugen die wenigsten dieser Tiere und bei zehnfacher D. l. m. gingen ausnahmslos alle Tiere ein. Bei mehreren Tieren, welche die

vierfache D. l. m. bei der letzten Injektion ertragen hatten, gewann ich das Blutserum, um mich über den Gehalt desselben an Immunkörpern zu unterrichten. Ein Agglutinationsvermögen zeigte sich bei der Untersuchung einer frischen Cholerakultur im hängenden Tropfen deutlich ausgeprägt. Nach Ablauf von 20 bis 25 Minuten waren in den Serumtropfen sehr viele Ballen von agglutinierten Kommabazillen zu beobachten, obgleich sowohl diese als auch einzelne Individuen noch Zeichen von Bewegung erkennen ließen. Ein ebensolcher Versuch, mit Normalserum von *Salamandra maculosa* angestellt, ergab, daß die Vibrionen in diesem Serum stundenlang beweglich blieben, ohne Zeichen von Agglutination zu zeigen. Der Reagensglasversuch verlief resultatlos; weder kam es zu einer Flockenbildung, noch zu einem Präzipitat. Um einen Anhaltspunkt zu bieten für den Ausfall der Reagensglasversuche, bemerke ich, daß ich dieselben in der Weise anstellte, wie dies in Dunbar's Laboratorium von Dr. Karl Prausnitz angegeben wurde (10). Wenn auch im Reagensglasversuch kein Agglutinationsvermögen höheren Grades nachweisbar war, so zeigte sich das Tier doch immunisiert, was nicht nur durch Bestimmung der D. l. m., die bedeutend erhöht war, sondern auch durch die Beobachtung der Phagocytenpräparate erwiesen war. Außer auf diesem Wege der aktiven Immunisierung habe ich auch noch einige Tiere passiv immunisiert, indem ich ihnen wegen Mangel an Salamander-Immunserum (S. I. S.) Immunserum von Meerschweinchen (M. I. S.) injizierte.

Sowohl Tiere, welche M. I. S. und Cholerakultur allein erhielten, als auch Tiere, welche außerdem auch noch Normalserum von Meerschweinchen bekommen hatten, das letztere, weil ich von vornherein nicht vermutete, daß das im frischen Salamander vorhandene Salamander-Normalserum ein Komplement zum Meerschweinchen-Immunserum sei, zeigten sich bei gleichzeitiger Einspritzung der Cholerakultur und der Sera in die Bauchhöhle refraktär. Über den Verlauf der Phagocytose werde ich gleich berichten, hier sei nur bemerkt, daß der Inhalt des Peritonealraumes am 13. beziehungsweise am 22. Tage bei diesen Tieren sich als steril erwies. Bei der Probeentnahme der Flüssigkeit aus der Leibeshöhle (Peritonealhöhle) durch

Punktionen konnte eine allmähliche Verminderung extrazellulärer Bakterien und eine Vermehrung der intrazellulär gelagerten Mikroben in den sukzessive angefertigten Präparaten konstatiert werden.

In späteren Versuchsperioden treten innerhalb der Phagocyten immer und meist in größerer Menge Bakteriengranulationen auf. Diese fehlen auch in Präparaten aus früheren Perioden des Versuches nicht gänzlich und sind dann auch intrazellulär gelagert. Extrazelluläre Tröpfchen und Körnchen im Sinne der von Pfeiffer beim Meerschweinchen beobachteten Immunitätsreaktion habe ich bei *Salamandra maculosa* niemals in irgend erheblichem Maße ausgebildet gesehen. Es ergab sich vielmehr die unwiderlegliche Tatsache, daß der Prozeß der Umwandlung und Auflösung der Vibrionen bei der *Salamandra maculosa* stets auf dem Wege der Phagocytose, also intrazellulär zu stande kam.

Was den Verlauf des phagocytären Prozesses anlangt, so läßt sich mit Sicherheit konstatieren, daß auch beim immunisierten Tiere unmittelbar nach der Injektion der Vibrionen eine gewisse Zeit verstreicht (zirka 25 Minuten), bevor sich in dem durch Punktion gewonnenen Exsudat durch die Ausstrichpräparate Leukocyten nachweisen lassen. Treten aber einmal Leukocyten auf, so beginnt auch schon in ganz erheblicher Weise die Phagocytose. In den späteren Stadien des Versuches findet man in den Leukocyten fast nur Bakteriengranulationen der verschiedenartigsten Größe und Form, alle, soweit es sich beurteilen läßt, innerhalb von Vakuolen und mit dem charakteristischen Merkmal der starken Färbbarkeit. Eine Übersicht über den Verlauf dieser Versuche in einem aktiv und passiv immunisierten Tiere ermöglicht die beigegebene Tabelle.

	Tier Nr. I. Kontrolltier	Tier Nr. II. Durch 3 Wochen aktiv immunisiert, lebt		Tier Nr. III. 0·5 cm^3 M. I. S. † 22. Tg.	Tier Nr. IV. 0·5 cm^3 M. I. S. † 0·5 cm^3 M. N. S., † 12. Tg.
Dosis	0·7 *mg* (0·1% M. S. +)[1]	0·8 *mg* (0·1 *mg* % siehe sub [1] M. S. +)	Dosis	1 *mg* (M. S., Wert unbekannt)	1 *mg*
25^m nach der Infektion	Viel freie Vibrionen, sehr wenig Leukocyten, fast keine Phagocytose	Ziemlich viel polymorphkernige Leukocyten, viel freie Vibrionen, starke Phagocytose	10^m nach der Infektion	Agglutinierte Vibrionen, sehr wenig Leukocyten, keine Phagocytose	Agglutinierte Vibrionen, bipolar sich färbend, vielleicht da und dort freie Tröpfchen, sehr schwache Phagocytose
50^m nach der Infektion	Sehr viel freie Vibrionen, Phagocytose Null, sehr wenig Leukocyten	Viel Leukocyten, reiche, stellenweise üppige Phagocytose in polymorphkernigen Leukocyten, Vibrionen spärlicher werdend. Intrazelluläre Granula (Fig. 2, Taf. III)	25^m nach der Infektion	Klumpen freier Vibrionen, stark bipolar gefärbt, vielleicht da und dort Tröpfchen, wenig Leukocyten, keine Phagocytose	Wie III, doch vielleicht hie und da Tröpfchen
$1^h 25^m$ nach der Infektion	Phagocytose fast Null, wenig polymorphkernige Leukocyten, viel freie Vibrionen	Sehr wenig Vibrionen frei, sehr viel Leukocyten, sehr starke Phagocytose, intrazelluläre Granula	40^m nach der Infektion	Agglutinierte Vibrionen, mehr Leukocyten mit polymorphen Kernen, stellenweise schöne, selbst reiche Phagocytose, gut erhaltener Vibr., keine Tröpfchen (Fig. 4, Taf. III)	Wie III, nur vielleicht da und dort Tröpfchen, doch jedenfalls verschwindend wenige (Fig. 5, Taf. III)

2h nach der Infektion	Viel stark gefärbte freie Vibrionen, sehr wenig Leukocyten, fast keine Phagocytose	Wenig freie Vibrionen, ja fast keine mehr, sehr üppige Phagocytose, ziemlich viel intrazelluläre Granula	55m nach der Infektion	Viel Leukocyten, wenig Vibrionen, zu Klumpen geballt, sehr starke Phagocytose	Wie III, nur vielleicht etwas mehr Tröpfchen, viel Leukocyten, enorme Phagocytose, gut erhaltene Vibrionen, viel intrazelluläre Granula
4h10m nach der Infektion	Wie bisher	Fast keine Vibrionen mehr, sehr üppige Phagocytose, ziemlich viel intrazelluläre Granula	1h15m nach der Infektion		Wenig freie Vibrionen, sehr wenig Tröpfchen, viel Leukocyten, sehr starke Phagocytose
5h10m nach der Infektion	Enorm viel freie Vibrionen, auch Phagocytose beginnt stärker zu werden	Freie Vibrionen fehlen fast ganz	2h0m nach der Infektion	Wenig freie Vibrionen, viel Leukocyten, schöne Phagocytose	Musterkarte von Leukocyten, wenig freie Vibrionen, fast keine Tröpfchen, viel intrazelluläre Granula, sehr starke Phagocytose
6h10m nach der Infektion	Sehr viel freie Vibrionen, Phagocytose wird lebhafter. † am 3. Tage	Sehr selten noch ein freier Vibrio zu finden, sehr schöne Phagocytose, sehr viel intrazelluläre Granula, keine freien Tröpfchen (Fig. 3, Tafel III)	2h35m nach der Infektion	Fast keine freien Vibrionen, schöne Phagocytose, viel Leukocyten, viele intrazelluläre Granula	Viel Leukocyten, wenig Vibrionen, sehr starke Phagocytose (Fig. 6, Taf. III)
Anmerkung					
	Sektion († am 3. Tage): Keine Verletzung des Darmes, enorm viel freie Vibrionen, sehr starke Phagocytose	lebt		Tröpfchenzerfall von der vierten Punktion ab schnell und immer mehr abnehmend	

[1] Bezieht sich auf die am Meerschweinchen M. S. gemessene Virulenz (0·1%, d. h. 0·1 *mg* für 100 *g* Körpergewicht des M. S. tötlich (+).

Bei diesen Versuchen kommt der Unterschied, welcher sich bei der Phagocytose immunisierter und nicht immunisierter Tiere ergiebt, klar zum Ausdruck.

1. Zeigt sich die Zeit, welche vergeht, bis nach der Injektion der Vibrionen eine erhebliche Menge von Phagocyten in der Leibeshöhle des Salamanders aufgetreten sind, beim immunisierten und nicht immunisierten Tiere beträchtlich verschieden in dem Sinne, daß beim immunisierten Tiere die Reaktion schneller eintritt.

2. Verschwinden die extrazellulären Vibrionen ceteris paribus ziemlich rasch aus der Bauchhöhle des immunisierten Tieres.

3. In die Leukocyten aufgenommene Bakterien und ihre Zerfallsprodukte findet man beim immunisierten Tiere sehr bald; beim nicht immunisierten tritt diese Erscheinung meist viel später auf. Dabei verschwinden beim Immuntiere die extrazellulären Vibrionen rasch, beim frischen Tiere findet man auch noch am zweiten und dritten Versuchstage freie Vibrionen.

4. Die Bakteriengranulationen treten beim immunisierten Tiere rasch in großer Menge auf. Es kommt aber auch sowie beim nicht immunisierten Tiere Ballen- und Klumpenbildung in großer Menge vor. Ein wesentlicher Unterschied des Aussehens der Phagocyten des immunisierten und nicht immunisierten Tieres ist nicht zu konstatieren.

5. Ein wenn auch schwierig festzustellender Unterschied scheint darin zu bestehen, daß beim nicht immunisierten Tiere im Präparate sehr viel Bakterienhaufen und Protoplasmakugeln mit Bakterien erfüllt vorkommen, welche auf einen Zerfall der phagocytären Zellen hindeuten, während beim immunisierten Tiere derartige Erscheinungen durchaus nicht auffällig sind. Es erweckt den Anschein, als ob beim nicht immunisierten Tiere die Tendenz der Leukocyten zum Zerfall eine größere wäre als beim immunisierten.

6. Was die Formen der Zellkerne im Sinne der früher erwähnten Entwicklungsreihe betrifft, so läßt sich bei immunisierten Tieren eine weitaus größere Zahl von ungelappten und normal aussehenden Kernen nachweisen, während beim nicht

immunisierten Tiere zerschlissene und polynukleäre Kernformen außerordentlich häufig vorkommen.

3. Resistenzversuch.

Unter Resistenzversuch versteht man bekanntlich jenen Versuch, bei welchem durch Einspritzung körperfremder, aber nicht infektiöser Substanz die Erzeugung einer Leukocytose versucht wird, welche Leukocytose nachher bei der Einführung infektiöser Substanz die Resistenz der Tiere gegen die Infektion erhöht. Solche Versuche habe ich bei *Salamandra maculosa* unter Anwendung der Injektion von Kochsalzlösung (0·85 %), Nährbouillon und Aleuronataufschwemmung angestellt. Kochsalzlösung und Bouillon wirken bei gleicher Dosis ziemlich gleich stark erregend, Aleuronat in der von mir gewählten Aufschwemmung etwas stärker. Etwa 7 bis 15 Stunden nach der Einspritzung dieser Substanzen in die Leibeshöhle von *Salamandra maculosa* ist die Leukocytose am intensivsten entwickelt und klingt im Verlauf der nächsten Zeit allmählich wieder ab. In der 24. bis 36. Stunde nach der Injektion sind noch immer Leukocyten nachweisbar. Was die Form der im Verlauf der Leukocytose auftretenden Zellen anlangt, so sieht man anfangs viele mononukleäre Formen, dann mehr polymorphe Kerne der Zellen, endlich findet man bei den späteren Punktionen im Exsudate außerordentlich zahlreich kleine, zellige Gebilde mit scharf umrandetem, gut tingierbarem Kern. Beim Abklingen der Leukocytose von ihrem Höhepunkt zur Norm treten im Gegenteil wieder polymorphe Kernformen und mononukleäre Zellen auf. Im Sinne der früher gegebenen Erörterungen scheint es mir das zutreffendste, diese Erscheinungen als das Resultat von Veränderungen zu betrachten, welche die in die Bauchhöhle eingewanderten Zellen in dieser erleiden. Es kommt höchst wahrscheinlich bei der durch die eingespritzten Substanzen bedingten Leukocytose zu einer beträchtlichen Vermehrung der Zellen auf dem Wege der amitotischen Zerteilung und gerade deswegen, weil bei der Amitose sehr häufig kleinere, zellenähnliche Gebilde entstehen, scheint es mir, daß das Aussehen der Ausstrichpräparate im Höhestadium der Leukocytose nur in diesem Sinne gedeutet werden kann. Ich bin weit davon

entfernt zu bestreiten, daß schon beim Beginn der Leukocytose und im weiteren Verlauf derselben mit den Fremdkörpern beladene Wanderzellen die Leibeshöhle verlassen und in die Gewebe oder die Gefäße übertreten. Diese Tatsache ist aber durchaus nicht geeignet, das Auftreten der massenhaften kleinen Zellen zu erklären, sondern es muß angenommen werden, daß neben diesem zeitweiligen Aufenthalt von Leukocyten in der Leibeshöhle (Bauchhöhle) von *Salamandra maculosa* auch noch Zellen vorkommen, welche längere Zeit in derselben verweilen und daselbst in dem oben angedeuteten Sinne progressive und regressive Veränderungen erleiden.

4.

Ich habe früher schon erwähnt, daß die Immunisierung von *Salamandra maculosa* nur in einem untergeordneten Maße gelingt und daß der Grad der Immunität, gemessen durch die Höhe der tödlichen Dosis, im allgemeinen sehr gering und unbeträchtlich ist. Dennoch ergeben sich aber einige sehr wichtige Tatsachen:

1. Verläuft, wie früher beschrieben worden ist, die Phagocytose im allgemeinen beim immunisierten Tiere wesentlich anders als beim frischen.

2. Das Serum der immunisierten Salamander zeigt, wenn auch nicht in der Eprouvette, so doch im hängenden Tropfen untersucht, eine deutliche Wirkung auf die Vibrionen, welche in der Aufhebung der Beweglichkeit und im Auftreten der Agglutination besteht. Versuche, die Choleravibrionen durch mehrfache Passagen durch den Körper von *Salamandra maculosa* diesem Organismus anzupassen, schlugen gänzlich fehl. Obwohl es mir gelang, Reinkulturen aus den Salamandern herauszuzüchten, was bei diesen Tieren nicht so leicht und ohneweiters gelingt wie bei Säugetieren, so konnte doch niemals eine Steigerung der Virulenz der Kultur, weder dem Körper des Salamanders noch dem des Meerschweinchens gegenüber festgestellt werden. Dennoch zeigten auch die aus *Salamandra* herausgezüchteten Kulturen alle biologischen Merkmale des verwendeten Cholerastammes in typischer Weise ausgeprägt. Bei diesen Versuchen über die Immunisierung wurden von

vornherein die Erwartungen, daß ein mehr oder minder beträchtlicher Grad von Immunität erreicht würde, nicht so hoch gespannt, denn die phagocytären Erscheinungen in der Bauchhöhle riefen von vornherein die Vermutung wach, daß bei der *Salamandra* der phagocytäre Prozeß, welcher nach der Infektion eintritt, die wesentlichste Reaktion des Salamandraorganismus gegen das Eindringen der Vibrionen darstellt. Auf diese Verhältnisse will ich hier noch näher eingehen. Der phagocytäre Prozeß ist, ich will nicht sagen das einzige, aber wie es den Anschein hat, das auffälligste Merkmal der Reaktion der *Salamandra* gegen die Vibrioneninfektion. Anzeichen dafür, daß außer der beim phagocytären Prozeß auftretenden intrazellulären Vernichtung (Verdauung) der Vibrionen auch noch eine extrazelluläre zu stande kommt, können bei *Salamandra maculosa* morphologisch nicht nachgewiesen werden. Ein derartiger Verlauf der Reaktion, wie ihn Pfeiffer bei den immunisierten Meerschweinchen als Immunitätsreaktion charakterisiert hat, ist bei *Salamandra maculosa* nicht zu beobachten.

Beim immunisierten sowie beim nicht immunisierten Tiere zeigen die extrazellulär zu beobachtenden Vibrionen immer eine normale Gestalt, oder wenigstens kommen im Verhältnis zu der Unmenge von Bakteriengranulationen, welche innerhalb der Zellen vorkommen, nur außerordentlich wenige solche extrazelluläre vor. Daß solche extrazelluläre Granulationen nicht nur durch den intravitalen Zerfall der Phagocyten frei geworden sind, sondern auch durch die Präparation beim Ausstrich frei werden können, braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden.

Wenn auch, soweit dies die morphologischen Untersuchungen zu kontrollieren gestatten, die Vernichtung der Bakterien hauptsächlich intrazellulär zu stande kommt, so tritt doch ein gewisser, wenn auch sehr geringfügiger Grad von Immunität auf und im Sinne der Metschnikoff'schen Theorie von der Angewöhnung der Leukocyten an die infektiösen Substanzen kann die Immunität erklärt werden, ohne daß es notwendig ist, eine sehr bedeutende Wirksamkeit des aus dem Tiere gewonnenen Serums entstehen zu sehen. So liegen aber hier die Verhältnisse. Während die Immunität zwar nicht hochgradig, aber doch

deutlich ausgeprägt ist, kann von einem Immunserum von *Salamandra maculosa* nicht eigentlich gesprochen werden. Wie schon erwähnt wurde, ist von einer Agglutinin- oder Präcipitinwirkung trotz Anwendung von relativ beträchtlichen Quantitäten des Serums in vitro doch nichts zu bemerken.

Was nun die Art der Bakterienvernichtung, die in den Zellen vor sich geht, betrifft, so muß ich mich da beziehen auf die schon früher angeführten Untersuchungen von Klemensiewicz, welcher für die Leukocyten von *Salamandra maculosa* den Nachweis geliefert hat, daß ihr Protoplasma in hohem Grade befähigt sei, Vakuolen zu bilden. Unter diesen ist gelegentlich eine pulsierende Vakuole, die übrigen sind Assimilationsvakuolen. Derartige Vakuolen sieht man schon im Ausstrichpräparat ganz besonders deutlich und ich verweise da auf die Fig. 3 und 5 (Taf. I) und Fig. 4, 5, 6 auf Taf. II. Außer der Vakuolenbildung ist aber dem Protoplasmaleibe der Phagocyten des Salamanders noch manche Struktur des Protoplasmas eigentümlich und man kann sich an Schnitten von in Zelloidin eingebetteten Präparaten leicht davon überzeugen, daß diese normalen Eigentümlichkeiten des Protoplasmas an den Phagocyten deutlich zu erkennen sind. So zeigt beispielsweise die Fig. 8 auf Taf. III einen Schnitt durch Hollundermark, welches, mit Choleravibrionen infiziert, in die Bauchhöhle von *Salamandra maculosa* gebracht worden war, und in welches die Phagocyten einwanderten. Der Zentralkörper und die Meridionalfaserung einer Polhemisphäre ist an einer der beiden Zellen deutlich zu erkennen. Die übrigen Inhaltsmassen des Zelleibes liegen in rundlichen Vakuolen und zeigen in ihrem Inneren stark veränderte Vibrionen.

Als wesentlichstes Ergebnis meiner kurzen Untersuchung stellt sich demnach heraus:

1. Die *Salamandra maculosa* ist gegen den Vibrio der Cholera asiatica von Haus aus empfänglich.

2. Die D. l. m. bei frisch eingefangenen Tieren und bei Anwendung einer auf den höchsten Grad der Virulenz für Meerschweinchen gesteigerten Vibrionenkultur ist etwa 50- bis 60mal so groß als für das Meerschweinchen.

3. Die Einspritzung mit abgetöteten Kulturen in kleinen Mengen sowie auch die Einbringung nicht tödlicher Dosen von lebenden Kulturen immunisiert die *Salamandra maculosa*, wenn auch in einem sehr unbeträchtlichen Maße.

4. Die Immunisierung scheint hauptsächlich auf einer energischeren Leistung der Phagocyten zu beruhen und durch die intrazelluläre, verdauende Tätigkeit dieser amöboiden Gebilde zu stande zu kommen.

5. Ein gewisser Grad von immunisierenden Eigenschaften kommt auch den Körpersäften der immunisierten *Salamandra maculosa* zu, doch waren die mir zur Verfügung stehenden Quantitäten von Serum viel zu geringfügig, um mit Sicherheit den Nachweis erbringen zu können, daß es hier auch zur Bildung von im Blute oder den Körpersäften gelösten Antikörpern komme, welche entweder als Bakteriolysine oder Agglutinine oder Präcipitine im Serum nachweisbar wären.

6. Die nach der Beschreibung von Pfeiffer für die Immunitätsreaktion charakteristischen Veränderungen der Choleravibrionen gehen beim phagocytären Prozesse der *Salamandra maculosa*, sei diese nun frisch oder immunisiert, immer innerhalb der Phagocyten, also intrazellulär vor sich.

Literatur.

1. Rudolf Klemensiewicz, Neue Untersuchungen über den Bau und die Tätigkeit der Eiterzellen. Mitteilungen des Vereines der Ärzte in Steiermark, Nr. 3, 1898, p. 14.
1. Rudolf Klemensiewicz, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Wanderzellen, Phagocyten und Eiterzellen. Mikroskopische und experimentelle Untersuchungen an Batrachiern. Ziegler's Beiträge, Bd. 32, insbesondere p. 406 u. ff.
3. Franz Fuhrmann, Über Virulenzsteigerung eines Stammes des Vibrio cholerae asiaticae. Diese Sitzungsberichte, Bd. CXII, Abt. III, Oktober 1903.
4. Dr. Karl Reuter, Methylenblau Eosinfärbung nach Romanoffsky-Leishman. Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 30, 1901 und Bd. 32, 1902.

5. El. Metschnikoff, Handbuch der Hygiene, Bd. 9, Lieferung 1.
6. El. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten.
7. Pfeiffer, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Cholera-Immunität und spezifisch baktericider Prozesse. Zeitschrift für Hygiene und Infekt., Bd. 18, 1894, p. 1 u. ff.
8. Nicola Pane, Zur Genese der mittels Methylenblau färbbaren Zellgranulationen bei der Pneumonie und Milzbrandinfektion der Kaninchen. Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. 17, 1895, p. 789.
9. Rudolf Klemensiewicz, Über Amitose und Mitose, Untersuchungen an Wanderzellen, Eiterzellen und frei lebenden amöboiden Zellen. Ziegler's Beiträge, Bd. 33, 1903, p. 51 u. ff.
10. Dr. Karl Prausnitz, Zum gegenwärtigen Stande der Choleradiagnose unter besonderer Berücksichtigung derjenigen Vibrionen, deren Unterscheidung vom Choleravibrio Schwierigkeiten bereitet. Zeitschrift für Hygiene und Infekt., Bd. 43, 1903, p. 278.

Tafelbeschreibung.

Tafel I.

Fig. 1. Leukocyt mit Lochkern; gut erhaltene Vibrionen in seinem Inneren zeigend.

Fig. 2. Leukocyt mit wahrscheinlich hufeisenförmigem Kern, beginnende Klümpchen- und Spiralen- beziehungsweise Spirillenbildung.

Fig. 3. Vakuolisierter Leukocyt mit zweilappigem Kern, stärkere Phagocytose, zunehmende Spirillenbildung der Vibrionen und zunehmende Klümpchenbildung.

Fig. 4. Leukocyt mit mehreren Kernfragmenten, sehr starke Phagocytose, sehr starke Klümpchenbildung der Vibrionen.

Fig. 5. Vakuolisierter Leukocyt mit mehreren Kernfragmenten, starke Spirillen- und Klümpchenbildung, sehr reiche Phagocytose.

Fig. 6. Leukocyt mit Ringkern, vakuolisiert, sehr starke Phagocytose, innerhalb der Vakuolen ganze Haufen von Vibrionen und sehr viele Spirillen aus solchen gebildet.

Tafel II.

Fig. 1. Leukocyt mit starker Phagocytose, einige Kernfragmente zeigend; außer den gut erhaltenen, klümpchenförmig angeordneten Vibrionen beginnen sich auch Bakteriengranulationen zu zeigen.

Fig. 2. Vibrionen und Bakteriengranulationen in einer kernlosen, also wohl zerfallenden Zelle angehäuft.

Fig. 3. Leukocyt, Bakteriengranulationen enthaltend.

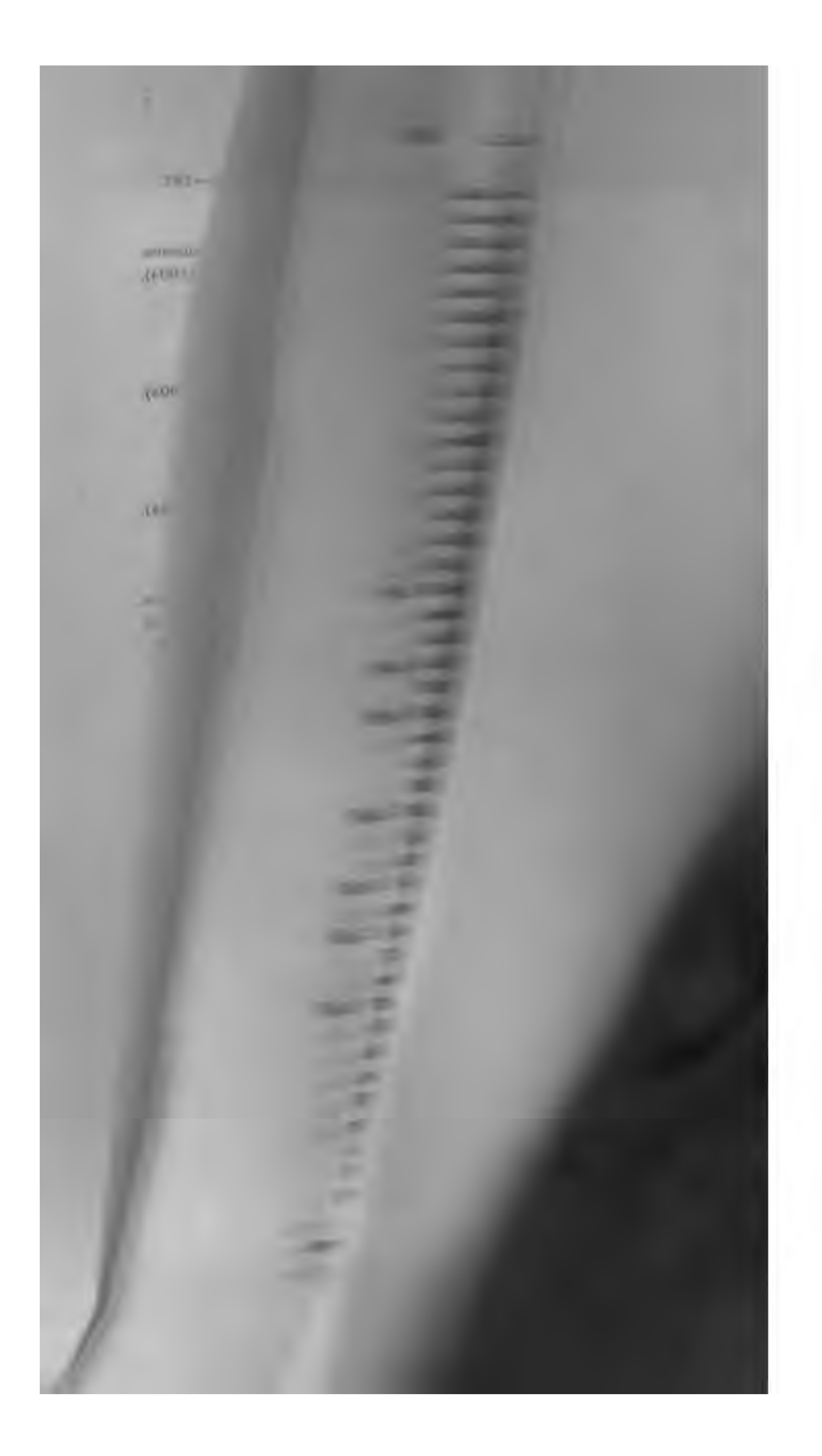
Fig. 4. Leukocyt mit vierteiligem Kern, teilweise vakuolisiert, wohl erhaltene Vibrionen und auch Bakteriengranulationen enthaltend.

Fig. 5. Vakuolisierter Leukocyt mit vierteiligem Kern, sehr schön innerhalb der Vakuolen das spirillenförmige Wachstum der Vibrionen zeigend.

Fig. 6. Leukocyt mit mehrlappigem Kern vakuolisiert, mit spirillenförmiger Anordnung der Vibrionen und auch ziemlich reichlichen Bakteriengranulationen, den allmählichen, intrazellulären Zerfall der Vibrionen anzeigend.

Tafel III.

Fig. 1. Leukocyt aus dem Peritonealexsudate eines frischen, infizierten Tieres, 22 Stunden nach der Infektion. Färbung nach Romanoffsky-Leishman. Die hier dargestellte Zelle enthält eine sehr beträchtliche



SITZUNGSBERICHTE

DER

ICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

THEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. IX. HEFT

Experimentelle Studien zur intravasalen Bakteriolyse.

Ein Beitrag zur Alexinfrage

von

Prof. Dr. **M. Löwit,**

Vorstand des Institutes für allgemeine und experimentelle Pathologie an der k. k. Universität Innsbruck.

(Mit 1 Photogrammentafel.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Oktober 1904.)

(Inhaltsverzeichnis am Schlusse.)

Erster Teil.

I. Kapitel.

Gegenwärtiger Stand der Frage.

In einer gemeinsam mit C. Schwarz durchgeführten Untersuchung[2] mußte als das Endergebnis einer mühevollen Arbeit einbekannt werden, daß die Prüfung des extravaskulären Normalblutes in der Form verschiedener Plasmen auf ihre bakterizide Wirkung nicht die richtige Methode ist, um ein entscheidendes Urteil über die Präexistenz dieser Funktion im strömenden Normalblut erlangen zu können, daß aber andrerseits der Nachweis der Bakteriolyse im Reagensglase unter den gegebenen Verhältnissen keinen Rückschluß auf die Ver-

---

[1] Der Ausdruck Alexin ist hier und im folgenden nicht in dem Buchnerschen Sinne verwendet und tangiert mithin die Frage nicht, ob darunter eine einheitliche oder eine (eventuell mehrere) komplexe baktericide Substanzen zu verstehen sind. Er ist vielmehr nur als eine bequeme Bezeichnung für die baktericide Serumwirkung beibehalten worden.

[2] Zeitschr. für Heilkunde. Abt. für inn. Med. 1903, Bd. 24, p. 205 und p. 301 ff.

hältnisse des intravasalen, strömenden Blutes gestattet. Damit war ja nur bestätigt, was schon von andrer Seite verschiedentlich angegeben worden war.

Buchner[1] hatte bereits vor längerer Zeit betont, daß die bakterienfeindliche Wirkung des lebenden Blutes fehlerfrei eigentlich nur am zirkulierenden Blute des lebenden Tieres erwiesen werden kann. Er hat aber diesen zweifellos richtigen Gedanken später nicht mehr scharf festgehalten; seither baut sich nahezu die ganze Lehre von der bakteriziden Wirkung des Blutes auf Versuchen am extravasalen Blut auf. Eine Lösung des Problems an diesem allein ist aber bei dem gegenwärtigen Stande der Dinge wohl ausgeschlossen, die Frage drängt geradezu zu ihrem Ausgangspunkte zurück: die Bakteriolyse muß im lebenden, strömenden Blute verfolgt und festgestellt werden, wenn wir die am Blutserum konstatierte Bakterizidie als eine physiologische Eigenschaft des Normalblutes anerkennen sollen.

Zweifellos muß man sich, wie schon Buchner, Bail und viele andere ausgesprochen haben, dessen bewußt sein, daß wenn dieser Weg eingeschlagen wird, sehr komplexe und vielleicht gegenwärtig noch gar nicht zu überblickende Verhältnisse des gesamten Organismus bei der intravitalen Vernichtung der Mikroben mitwirken können. Aber ebenso zweifellos dürfte es wohl sein, daß zum mindesten der Versuch unternommen werden muß, diese Schwierigkeiten, so weit sie erkannt werden können, zu umgehen und die Bakteriolyse im lebenden Blute zu studieren. Dieser Versuch wird im folgenden unternommen.

Es ist ja bereits mehrfach dieser Weg eingeschlagen worden, wobei sich zumeist gezeigt hat, daß die Schwierigkeiten und Tücken desselben so große und so mannigfache sind, daß die verschiedenen und einander oft geradezu widersprechenden Resultate derartiger Beobachtungen nicht wundernehmen können.

Es sollen nun zunächst die wichtigsten dieser Versuche über die intravasale Bakteriolyse hier kurz zusammengestellt werden, ohne auf Vollständigkeit nach dieser Richtung

[1] Zentralbl. für Bakteriol. etc. 1889, Bd. V, p. 819.

hin Anspruch erheben zu wollen, wobei auch jene Arbeiten berührt werden müssen, welche sich mit der An- oder Abwesenheit des hämolytischen Komplementes im strömenden Blute beschäftigen, da sie im wesentlichen unter die gleichen Gesichtspunkte fallen.

Die kritische Prüfung dieser Arbeiten soll ergeben, ob dieselben bereits eine gesicherte Grundlage für die An- oder Abwesenheit bakteriolytischer respektive hämolytischer Komplemente im strömenden Blute liefern.

Auf die älteren Arbeiten, die sich mit der Frage der An- oder Abwesenheit der Komplemente (Alexine) im strömenden Blute beschäftigen, soll hier nicht weiter eingegangen werden; sie sind zum größten Teile bereits in der früher erwähnten Arbeit[1] besprochen worden. Meistens sind sie auch mit mehr oder weniger unzulänglichen Methoden durchgeführt, welche ein sicheres Urteil in der angeregten Frage nicht gestatten.

Die in Deutschland unter der Führung Buchner's herrschend gewordene Anschauung, daß die Alexine (Komplemente) im gelösten Zustand als Sekretionsprodukt der Leukocyten bereits im strömenden Blute vorhanden sind, mithin gelöst präexistieren, war namentlich in Frankreich unter Metschnikoff's Leitung auf starken Widerspruch gestoßen. Metschnikoff[2] war in weiterer Verfolgung seiner Phagocytenlehre zu der Annahme gelangt, daß die Leukocyten und namentlich die polynukleären Formen derselben (Mikrophagen) als die eigentlichen Träger und Bildner des Alexins (Mikrocytase),[3] d. i. der eigentlichen bakteriolytischen Substanz, anzusehen sind, daß diese jedoch normalerweise im strömenden Blut und unter den Verhältnissen des normalen Organismus

---

[1] Zeitschr. für Heilkunde, 1903, Abt. für inn. Med., Bd. 24, p. 205 ff.

[2] Annales de l'Institut Pasteur, 1895, t. IX, p. 433 s.

[3] Ebendaselbst, 1899, t. XIII, p. 737 s. Ferner: Tarassevitch L., Ebendaselbst, 1902, t. XVI, p. 127 s. — Auf diese letztere Arbeit sowie auf jene von Savtschenko (ebendas. p. 106) über die Bedeutung der Makro- und Mikrocytase soll hier nicht weiter eingegangen werden. Es möge genügen, diesbezüglich auf die Untersuchungen von Korschun und Morgenroth (Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 37), Levaditi (Annales Pasteur, 1903, XVII, 187), Donath und Landsteiner (Zeitschr. für Hyg. 1903, Bd. 43, p. 552) u. a. hinzuweisen.

überhaupt nur innerhalb der betreffenden zelligen Elemente vorhanden ist und nach der Aufnahme der Bakterien in diese (Phagocytose) nur hier zur Geltung kommt. Die Bakteriolyse, als deren charakteristischen Ausdruck er das Pfeiffer'sche Phänomen der Granulabildung [1] anerkennt, vollzieht sich daher intrazellulär und erst nach Zerstörung der betreffenden Zellen (Phagolyse) und Übertritt der bakteriziden Substanz in das Blutplasma (Serum) oder andere tierische Flüssigkeiten kommt auch in diesen, selbst bei Abwesenheit zelliger Elemente, das Phänomen der Bakteriolyse zu stande.

Für Metschnikoff und seine Schule ist also das zirkulierende, normale Blutplasma nicht bakterizid, die im strömenden Blut etwa vorhandenen Mikroorganismen werden von dem Plasma nicht vernichtet, sie erliegen vielmehr während der Blutzirkulation der bakteriziden Wirkung erst dann, wenn sie im Blute selbst oder an einer anderen Lokalität des Organismus von Phagocyten aufgenommen und nun hier durch die Wirkung der Mikrocytase vernichtet werden, oder extrazellulär, wenn durch irgend welche Störungen bereits intravital ein Übertritt der Mikrocytase in die Blutflüssigkeit erfolgt ist. Im extravaskulären Blutplasma oder Blutserum ist nach dieser Auffassung die Anwesenheit der Bakteriolyse in der Blutflüssigkeit eine Folge des hier in reichlichem Grad eingetretenen Zellenzerfalles oder Zellentodes und des dadurch bedingten Übertrittes der bakteriziden Substanz aus den Zellen in die Blutflüssigkeit.

Metschnikoff [2] stützt sich dabei im besonderen auf den Umstand, daß in der Peritonealhöhle, im subkutanen Gewebe, in der vorderen Augenkammer und in dem durch venöse Stauung am Kaninchenohr und an der Meerschweinchenpfote erzielten Transsudate die Granulabildung der gemeinschaftlich mit Immunserum injizierten Choleravibrionen so lange ausbleibt (6 bis 22 Stunden), als nicht Leukocyten an Ort und Stelle der Injektion erscheinen und ihre phagocytäre und bakterizide Tätigkeit geltend machen.

---

[1] Zeitschr. für Hyg. und Infektionskr. 1894, Bd. 18, p. 1 ff., und 1895, Bd. 19, p. 75 ff.

[2] L. c. p. 447 s.

Dieser Standpunkt Metschnikoff's wurde durch die anschließenden Versuche Bordet's[1] wesentlich gestützt, indem er an immunisierten Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) die bakterizide Wirkung des Blutserums mit jener von Ödemflüssigkeiten der gleichen Tiere extravaskulär verglich und stets eine wesentliche Differenz zu Gunsten des Serums konstatierte. Ebenso wurde an Immuntieren das Serum aus Blut bei normalem Leukocytengehalte mit jenem bei künstlich hervorgerufener Hypoleukocytose verglichen und eine Verminderung der Bakterizidie extravaskulär in dem letzteren festgestellt. Wurde hingegen bei Normaltieren durch besondere Maßnahmen eine Steigerung der Bakterizidie im extravaskulären Serum veranlaßt, so zeigte die von den gleichen Tieren durch venöse Stauung gewonnene Ödemflüssigkeit nicht nur keine Steigerung der extravaskulären Bakterizidie, sondern mehrfach ein völliges Fehlen derselben.

Diese Beobachtungen werden von Bordet im Sinne der Metschnikoff'schen Auffassung gedeutet; es wird aber doch wohl zugegeben werden müssen, daß die geschilderten Differenzen nicht unbedingt gegen die Abwesenheit der im strömenden Blute gelöst vorhandenen Komplemente sprechen, sondern in dem Sinn einer erschwerten Transsudation derselben aus dem Blut, eventuell in dem Auftreten gewisser Hemmungen der Erscheinung im Blute selbst gedeutet werden könnten. Tatsächlich haben auch diese Angaben die Annahme von der Präexistenz der Alexine im strömenden Blute nicht überall zu erschüttern vermocht; indessen wird doch gelegentlich darauf hingewiesen (Kruse[2]), daß die bakteriziden Substanzen unter Umständen vielleicht erst nach der Infektion in den Säften erscheinen; auch wird bereits die Frage erörtert, ob diese Stoffe im wirksamen Zustande überhaupt in den kreisenden, lebenden Säften enthalten sind (v. Lingelsheim[3]).

Die Frage der Präexistenz der Alexine im Normalblute hat dann Gengou[4] an sogenannten Normalplasmen von ver-

---

[1] Annales de l'Institut Pasteur, 1895, t. IX, p. 462 s.

[2] In Flügge's »Mikroorganismen«, 1896, p. 403 ff.

[3] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1901, Bd. 37, p. 167.

[4] Annales de l'Institut Pasteur, 1901. Bd. 15, p. 232.

schiedenen Tieren zu entscheiden versucht, nachdem er vorher[1] bereits in Übereinstimmung mit Metschnikoff die polynukleären Leukocyten als die Quellen der Alexine bezeichnet hatte. Diese sowie eine Reihe hier anschließender Arbeiten von Bordet, Pettersson, Sweet u. a. wurden bereits in der vorausgehenden Mitteilung[2] eingehend besprochen, weshalb dieselben hier übergangen werden können, zumal ja inzwischen auch der Nachweis erbracht wurde,[3] daß die verschiedenen extravaskulären Plasmen, die zu derartigen Versuchen Verwendung finden können, mit dem Normalblute nicht identifiziert und daher auch nicht als Normalplasmen bezeichnet werden können. Es kann daher auch das Fehlen oder die Verminderung der Bakteriolyse (Bakterizidie) in solchen Plasmen, die übrigens in den Versuchen von Löwit und Schwarz[4] in der Regel nicht nachweisbar war, nicht als ein strikter Beweis für die Abwesenheit der Komplementwirkung im strömenden Blut angesehen werden.

Dagegen hat sich Levaditi[5] auf Grund seiner Untersuchungen an normalen und (gegen Cholera) immunisierten Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) ganz entschieden für die Abwesenheit des Komplements im strömenden Blut ausgesprochen. Er injiziert sowohl an normalen als auch an immunisierten Tieren Choleravibrionen, die in einzelnen Versuchen sensibilisiert, d. i. mit dem betreffenden Immunkörper verbunden waren, durch die Jugularvene in die allgemeine Zirkulation und schließt aus dem Eintreten oder Ausbleiben der Pfeiffer'schen Granulabildung an den Mikroben auf die An- oder Abwesenheit der Komplementwirkung im strömenden Blute. Levaditi findet bei den verschiedenen Versuchsanordnungen und bei Berücksichtigung der durch die Injektion der aufgeschwemmten Mikroben in die Blutbahn unmittelbar veranlaßten Phagolyse, eventuell Verdrängung der Leukocyten aus der Blutbahn in gewisse Organe (Lunge,

[1] Ebendaselbst, p. 68.
[2] Zeitschr. für Heilkunde. Abt. für inn. Med. 1903, Bd. 24, p. 221 ff.
[3] Ebendaselbst, p. 227 ff.
[4] L. c.
[5] Annales de l'Institut Pasteur, 1901, t. 15, p. 894.

Milz etc.), Granulabildung nur bei den in Leukocyten aufgenommenen Vibrionen des strömenden Blutes, nicht aber bei den daselbst extrazellulär vorhandenen Mikroben, solange solche daselbst überhaupt nachweisbar sind, während er in den inneren Organen (Lunge, Milz) Granulabildung nicht nur an den eingeschlossenen, sondern auch an freien Mikroben nachweist, welch letzterer Befund auf die reichliche Ansammlung polynukleärer Leukocyten in diesen Organen und auf das Freiwerden des Komplementes aus ihnen zurückgeführt wird.

Von besonderem Interesse erscheint der eine von Levaditi[1] angegebene Versuch, in welchem einem gegen Cholera immunisierten Kaninchen nach Erzeugung einer starken Leukocytose[2] intravenös Choleravibrionen injiziert wurden, worauf sofort das eine Ohr, dessen Gefäße vorher aktiv dilatiert worden waren, unterbunden wurde, während das andere Ohr mit der allgemeinen Zirkulation in Zusammenhang blieb. In beiden Ohren wurde dann das Blut (aus der Randvene) in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion (in Trockenpräparaten) untersucht und der Zustand der Mikroben festgestellt. Es zeigte sich im unterbundenen Ohr anfangs Phagocytose von normal aussehenden Vibrionen in polynukleären Leukocyten und daneben freie normale Vibrionen; später tritt Granulabildung in den Phagocyten ein, während die freien Vibrionen keine Granulabildung zeigen; nach 20 Minuten (nach der Injektion) werden die intraleukocytären Granula als verdaut bezeichnet, freie Vibrionen sind dann sehr selten, aber stets ohne Granulabildung.[3] In dem freien Ohre war gleich nach der Injektion starke Leukopenie vorhanden, die später noch mehr zunahm; hier konnten weder Phagocyten mit Vibrionen noch freie Vibrionen nachgewiesen werden. Es hatte in der allgemeinen Zirkulation nach der Auffassung von Levaditi trotz der angeführten Vorsichtsmaßregel eine Verdrängung der Phagocyten

[1] L. c. p. 920 ff.

[2] Nach Eintritt der Leukocytose soll die Phagolyse und Verdrängung der Leukocyten in die inneren Organe infolge der Injektion ausbleiben oder wesentlich geschwächt werden, was aber in dem angeführten Versuche nicht der Fall war.

[3] Über das Verschwinden der freien Vibrionen werden nähere Angaben nicht gemacht.

und der Mikroben in die inneren Organe (Lunge, Milz) stattgefunden und hier konnte sowohl intra- als extrazelluläre Granulabildung nachgewiesen werden. Levaditi hält es für möglich, daß unter solchen Verhältnissen in den inneren Organen freigewordenes Komplement in die allgemeine Zirkulation übertreten und hier bei genügender Menge Bakteriolyse auslösen kann.

Wird aber der Eintritt der Phagolyse nach Tunlichkeit vermieden, so findet Levaditi innerhalb einer gewissen Zeit weder bei normalen noch bei immunisierten Tieren Granulabildung an den in das zirkulierende Blut gebrachten freien (extrazellulären) Mikroben, woraus er auf die Abwesenheit von freiem Alexin (Komplement) im strömenden Blute schließt.

Aber gerade in dieser Beziehung wird wohl daran erinnert werden dürfen, daß Levaditi die Granulabildung der Mikroben im strömenden Blute nur an Bluttrockenpräparaten untersucht hat, wobei infolge des ungemein raschen Verschwindens der in das Blut injizierten Mikroben immer nur sehr vereinzelte Exemplare derselben zur Beobachtung kommen können. Ich habe bei analoger Versuchsanordnung häufig eine größere Anzahl solcher Präparate untersuchen müssen, ehe nur einige freie Mikroben gefunden wurden, so daß ich den Eindruck erhielt, daß aus der Untersuchung weniger Tropfen des strömenden Blutes an Trockenpräparaten kein halbwegs sicherer Schluß auf das Verhalten der Mikroben in diesem gezogen werden dürfe. In den inneren Organen (Lunge, Milz etc.), wo unter den gewählten Versuchsbedingungen weit zahlreichere Mikroben als im strömenden Blut angetroffen werden, liegen aber, wie auch Levaditi hervorhebt, weit kompliziertere Verhältnisse vor, die eine direkte Übertragung auf das strömende Blut nicht gestatten.

Auf die Bedeutung der von Levaditi für die Lösung der uns hier beschäftigenden Frage am Humor aqueus vorgenommenen Versuche wurde bereits bei einer anderen Gelegenheit [1] hingewiesen, weshalb dieselben hier nicht weiter berührt werden sollen.

---

[1] Zeitschr. für Heilkunde, Abt. für inn. Med. 1903, Bd. 24, p. 224.

Von wesentlich anderen Gesichtspunkten aus haben Gruber,[1] Wassermann,[2] Rehns[3] die Frage der Präexistenz der Alexine im strömenden Blute zu lösen versucht, indem die beiden erstgenannten Autoren mit Vermeidung einer direkten Injektion in die Blutbahn die betreffenden Elemente (Erythrocyten, Bakterien) in die Bauchhöhle einführten. Gruber hat inaktiviertes, für Meerschweinchenerythrocyten auf immunisatorischem Wege gewonnenes hämolytisches Kaninchenserum bei Meerschweinen intraperitoneal eingeführt und aus der nach einiger Zeit erfolgenden intravitalen Hämolyse, Anämie und Hämoglobinurie auf die intravitale Anwesenheit des zur Hämolyse notwendigen Alexins im strömenden Blute geschlossen. Wassermann konnte Meerschweine dadurch vor einer (bei intraperitonealer Einverleibung) tötlichen Typhusinfektion retten, daß er gleichzeitig oder kurze Zeit vor oder nach der Infektion ein für Typhusbazillen bakterizides Serum in die Bauchhöhle brachte, während die Tiere der Infektion erlagen, wenn er in analoger Weise ein antikomplementhaltiges Serum, welches das normalerweise im Tiere vorhandene Komplement außer Wirksamkeit setzte, in die Leibeshöhle der infizierten Tiere brachte, woraus geschlossen wird, »daß im lebenden Organismus und nicht nur im postmortalen extravaskulären Serum Komplemente beziehungsweise Alexine vorhanden sind«.

Rehns hingegen folgert die intravitale Anwesenheit der Alexine im freien Zustande daraus, daß sensibilisierte oder präparierte Kaninchenblutkörperchen, in die Zirkulation normaler Kaninchen eingeführt, daselbst hämolysiert werden, was auf die Anwesenheit von freiem Alexin im strömenden Blute bezogen wird. Eine ähnliche Versuchsanordnung wurde auch von Ascoli[4] angegeben, indem das durch intensive Unterkühlung in der Zentrifuge gewonnene Blutplasma von Hunden, die gegen Kaninchenerythrocyten immunisiert worden waren,

---

[1] Münchener mediz. Wochenschr. 1901, Nr. 46 bis 49.

[2] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1901, Bd. 37, p. 173 ff.

[3] Compt. rend. hebd. de la Soc. de Biol. 1901, p. 333 s, vgl. übrigens ebendaselbst 1904, Nr. 13.

[4] Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 41, p. 736.

normalen Kaninchen in geringen Mengen (3 bis 5 cm^3) in die Blutbahn injiziert wurde, worauf nach wenigen Stunden intravitale Hämolyse auftrat. Da nach Ascoli die Mitwirkung osmotischer Störungen bei der geschilderten Versuchsanordnung im wesentlichen ausgeschlossen erscheint, und da ferner auch das zur Injektion verwendete gekühlte Hundeplasma nicht als Alexinquelle angesehen wird, so wird das zur intravitalen Hämolyse notwendige Alexin (Komplement) als im Organismus vorgebildet und frei im strömenden Blute vorhanden angesprochen.

Die Beweiskraft dieser und ähnlicher Versuche wurde aber durch weitere Beobachtungen Levaditi's[1] nicht unbeträchtlich eingeschränkt. Levaditi zeigt nämlich, daß bei Meerschweinen, denen inaktives, hämolytisches Immunserum in die Bauchhöhle gebracht wird, eine lokale Alexinbildung daselbst veranlaßt wird, die zum Teil auf die sich daselbst einstellende Leukocytose, zum Teil auf die Phagolyse daselbst zurückgeführt wird. Die Reaktivierung des in die Bauchhöhle injizierten inaktiven Immunserum erfolgt nun nach Levaditi bereits in der Bauchhöhle, und die nach der Resorption dieses reaktivierten Immunserum sich einstellende Hämolyse kann daher nicht als Beweis für die Anwesenheit von freiem Alexin im strömenden Blut angesprochen werden. Diese Auffassung wird von Levaditi durch eine weitere Versuchsanordnung gestützt, wobei gleichzeitig mit dem inaktivierten hämolytischen Immunserum ein Antikomplement (Anticytase) in die Bauchhöhle eingeführt wird. Unter diesen Verhältnissen tritt die intravitale Hämolyse nicht ein, weil nach der Anschauung von Levaditi die in der Bauchhöhle gebildete freie Cytase durch die Anticytase daselbst an ihrer Wirkung gehindert wird und infolge dessen eine Reaktivierung des Immunserums daselbst nicht stattfinden kann. Levaditi schließt aus diesen Versuchen, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen wohl lokal in der Bauchhöhle freie Cytase gebildet wird, daß jedoch der Nachweis der freien Cytase im strömenden Blute durch die angeführten Versuche nicht erbracht ist.

---

[1] Annales de l'Institut Pasteur, 1902, t. XVI, p. 233.

Auf Grund dieser Angaben kann immerhin in den Versuchen von Gruber und von Wassermann eine lokale, in der Bauchhöhle vor sich gehende Alexinproduktion, eventuell die Ausschaltung ihrer Wirkung, an dem Erfolge der betreffenden Versuche beteiligt gewesen sein, während die Beobachtungen von Rehns einen direkten Schluß auf die Präexistenz der Alexinwirkung im Blut ohne eingehende Analyse der Versuchsbedingungen, die aber nicht vorliegt, nicht zulassen, selbst wenn man von der durch die Injektion bedingten Leukopenie (Leukolyse oder Phagolyse) als eine der möglichen Quellen des freien Alexins im strömenden Blute ganz absieht.

Bei der Versuchsanordnung von Ascoli hingegen dürfte wohl das durch Kühlung gewonnene und zur intravasalen Injektion verwendete Immunplasma von Hunden als Alexinquelle angesprochen werden, zum mindesten ist es Löwit und Schwarz[1] in zahlreichen, darauf hingerichteten Versuchen nicht gelungen, alexinfreie Plasmen darzustellen. Auch die Methode der intensiven Kühlung des Warmblüterblutes kann, wie dort gezeigt wurde, den für die Darstellung sogenannter Normalplasmen notwendigen Anforderungen nicht genügen.

Nun hat allerdings Gruber[2] seine Auffassung über die Anwesenheit von freiem Alexin im strömenden Blute gegenüber den Angaben von Levaditi aufrecht erhalten; seine Einwendungen gegen Levaditi beziehen sich hauptsächlich auf die Beteiligung der in der Bauchhöhle sich ansammelnden Phagocyten an der Hämolyse, der Gruber zwar keine so ausschlaggebende Rolle für die Hämolyse zuschreibt wie Levaditi, die er aber keineswegs völlig in Abrede stellt.

Unter den gewählten Versuchsbedingungen vollzieht sich die Hämolyse der Hauptsache nach extrazellulär, die Herkunft des Alexins ist dabei nach Gruber völlig dunkel. Aber es erscheint damit die von Levaditi betonte und durch die Versuchsbedingungen ermöglichte lokale Alexinbildung in der Leibeshöhle der Meerschweinchen noch keineswegs völlig ausgeschlossen zu sein.

---

[1] L. c. p. 340 ff.

[2] Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 40, p. 1097 ff., und Berichte des internat. Kongr. für Hygiene und Demogr. Brüssel 1903, t. II, Sect. I.

Ein weiterer, bei der Beurteilung derartiger Versuche zu berücksichtigender Umstand, ob nämlich nicht erst durch den »Reiz« der vorbereitenden Präparininjektionen und der sonstigen Maßnahmen eine intravitale Alexinabgabe aus den körperlichen Elementen des Blutes und aus sonstigen Organzellen an die strömende Blutflüssigkeit stattfindet, wird bei der Erörterung der später mitzuteilenden Beobachtungen noch mehrfach berührt werden müssen.

Die im Anschluß an diese Arbeiten unter Gruber's Leitung ausgeführte Untersuchung von Bellei[1] vergleicht den Hämoglobingehalt des Serums und eines künstlichen Plasmas (Paraffinplasma) der nach Gruber's Methode vorbehandelten Meerschweinchen miteinander und macht auf die Wichtigkeit der dabei in Betracht kommenden zeitlichen Verhältnisse sowie auf die verschieden starke Präparierung der Erythrocyten für den Erfolg der Hämolyse aufmerksam. So wichtig nun auch diese Versuche an und für sich sind, so können sie doch eine direkte Entscheidung der Frage über die Präexistenz der Alexine im strömenden Blute nicht herbeiführen, weil auch für die Versuche von Bellei die eben erörterten Verhältnisse berücksichtigt werden müssen, und weil die größere oder geringere Alexinwirkung von Plasma oder Serum noch keinen unmittelbaren Anhaltspunkt für die Anwesenheit dieser Wirkung im strömenden Blut ergibt. Direkt erwiesen erscheint durch die Versuche Bellei's nur der Umstand, daß eine schwächere hämolytische Wirkung des Blutplasmas nicht der Ausdruck eines schwächeren Alexingehaltes dieses Plasmas gegenüber einem stärker wirksamen Serum sein muß; die weitere von Bellei per exclusionem gezogene Schlußfolgerung, daß das Alexin schon im lebenden Blut intravasal in freiem Zustande vorhanden ist, erscheint durch seine Versuche direkt nicht erwiesen, da, wie bereits mehrfach betont wurde, die Wirkung des extravasalen Plasmas und Serums nach der verfolgten Richtung hin auf Grund der bisherigen Befunde nicht auf das strömende Blut übertragen werden kann.

[1] Münchener mediz. Wochenschr., 1904, Nr. 2, p. 55.

Von analogen Gesichtspunkten muß auch der von Wilde[1] als Beweis für die intravitale Anwesenheit von freiem Alexin im Blut angegebene Versuch beurteilt werden. Bei einem Kaninchen werden 20 cm^3 eines immunisatorisch gewonnenen Antialexinserums vom Hund intraperitoneal injiziert, worauf auf dem gleichen Weg eine Infektion mit Milzbrand erfolgt, der das Tier rasch erliegt, während ein Kontrollkaninchen, dem vor der Milzbrandinfektion normales Hundeserum intraperitoneal zugeführt wurde, dauernd am Leben bleibt. Wilde glaubt darin einen Beweis für die intravitale Anwesenheit von Alexin im Blute gefunden zu haben, während auch in diesem Fall eine lokale Alexinbildung und Wirkung im peritonealen Cavum bei dem einen Versuchsergebnis und eine lokale Inaktivierung desselben bei dem anderen eine nicht unwesentliche Rolle gespielt haben kann.

Die hieher gehörigen Beobachtungen von Simnitzky[2] und von H. Sachs[3] können wohl, da sie mancherlei Berührungspunkte haben, gemeinsam besprochen werden. Beide Autoren behandeln Kaninchen intravenös mit gewaschenen Rinderblutkörperchen, die vom Kaninchenserum in der Regel nicht hämolysiert werden. Simnitzky findet nun 20 bis 60 Minuten und 20 bis 24 Stunden nach der Injektion keine wesentliche Änderung des Komplementgehaltes in dem betreffenden Serum bei Vergleichung mit dem Normalserum des gleichen Tieres. Da nun im Anschluß an die Blutkörpercheninjektion eine intensive Leukopenie erfolgt, dabei aber eine Änderung des Komplementgehaltes im Serum gegenüber dem Normalserum nicht zu konstatieren ist, da ferner die Rinderblutkörperchen das Kaninchenalexin nicht beeinflussen und auch 20 bis 24 Stunden nach der Injektion eine Änderung des Komplementgehaltes im Kaninchenserum nicht nachgewiesen wurde, so meint Simnitzky, daß der Komplementgehalt im Blute nicht durch die Änderung des Leukocytengehaltes und auch nicht durch die injizierten Rinderblutkörperchen bedingt

[1] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1901, Bd. 37, p. 476 ff.
[2] Münchener mediz. Wochenschr., 1903, Nr. 50, p. 2175.
[3] Archiv für Physiologie, 1903, p. 494.

und beeinflußt wird, er hält vielmehr seine Beobachtungen als einen sicheren Beweis dafür, daß die Hauptmenge des hämolytischen Komplementes während des Lebens frei im Blutplasma zirkuliert und nicht erst in vitro aus den Makrophagen heraustritt.

Die Beobachtungen von Simnitzky stehen zunächst in einem gewissen Gegensatze zu jenen von H. Sachs, der nicht unbeträchtliche Schwankungen des Komplementgehaltes im Kaninchenblute nach der intravenösen Injektion von Rinderblutkörperchen konstatierte, und zwar wurde ein anfängliches, mit dem Verschwinden der Ochsenerythrocyten einhergehendes Sinken der Komplementmenge festgestellt, dem ein rascher, wahrscheinlich reparatorischer Anstieg über die Normalmenge folgt. Da nun bis zu dieser Hauptperiode der Hämolyse ein Zeitraum von 3 bis 4 Tagen nach der Injektion verstreicht, so glaubt Sachs, daß die Änderungen des Komplementgehaltes nicht von einer auf den Phagocytenapparat wirkenden Noxe abgeleitet werden können, vielmehr im hohen Grade dafür zu sprechen scheinen, daß die Komplemente frei im Plasma zirkulieren.

Es weisen also die Beobachtungen von Sachs darauf hin, daß die von Simnitzky angegebene Unveränderlichkeit der Komplementmenge nach der Rinderblutkörperchen-Injektion, die gerade für Simnitzky die Grundlage seiner Annahme von der Präexistenz freier Alexine im strömenden Blute bildete, nicht zu Recht besteht oder nicht für alle Fälle zutreffend ist. Aber selbst wenn sie zutreffend wäre und selbst wenn die von Sachs angegebene Veränderung der Komplementmenge im Anschluß an die Injektion in allen Fällen zu Recht bestünde, so wäre damit immer noch kein direkter Beweis für die Präexistenz von freiem Alexin (oder Komplementen) im strömenden Blute gewonnen. Denn die Leukopenie in den Versuchen von Simnitzky muß nicht durch eine Leukolyse im Blute, sondern kann durch eine Verdrängung der Leukocyten in die inneren Organe bedingt sein. Es muß also nicht eine Zerstörung von Leukocyten im Blute, daher auch im Sinne Metschnikoff's nicht eine Steigerung des Alexingehaltes im Serum unmittelbar nach der Injektion stattgefunden haben, während in den

späteren Stadien nach der Injektion in den mit Leukocyten überfüllten Organen eine Alexinproduktion und Abgabe an das strömende Blut stattgefunden haben kann, wodurch, wenn man sich schon auf den Boden der Metschnikoff'schen Lehre stellt, der Alexingehalt des Serums dieser Periode eine genügende Erklärung finden würde.

Analoge Bedenken müßten auch gegen die oben angeführte Schlußfolgerung von H. Sachs erhoben werden, da die von ihm gefundenen Veränderungen der Komplementmenge doch wohl auf Vorgänge hinweisen, die sich im Anschluß an die Injektion im Organismus entwickeln und zunächst zu einer Abnahme und dann zu einer Steigerung der Komplementmenge Veranlassung geben. Ob diese Vorgänge auf präexistierende Komplemente im Blute hinweisen oder ob sie sich in gewissen inneren Organen vollziehen, von wo erst die Komplemente gegebenen Falles in das Blut übertreten, erscheint durch die Beobachtungen von Sachs nicht erledigt zu sein. Übrigens darf auch bei den Versuchen dieser beiden Autoren die Möglichkeit eines durch die Versuchsbedingungen erst geschaffenen Übertrittes von Komplement in die Blutflüssigkeit nicht außer acht gelassen werden.

Die hiehergehörigen Versuche von Falloise[1] und von Lambotte[2] können hier umso kürzer behandelt werden, als dieselben bereits bei einer anderen Gelegenheit berührt wurden.[3] In den Versuchen beider Autoren ist allerdings die Blutgerinnung ausgeschlossen, allein man wird wohl nicht behaupten dürfen, daß bei der zwei- bis dreistündigen Kühlung und Sedimentierung des Blutes in dem doppelt ligierten Gefäß eine völlige Integrität und eine den intravitalen Verhältnissen ganz gleiche Beschaffenheit der zelligen Elemente des Blutes, speziell der Leukocyten gesichert erscheint. Zwar bemerkt Falloise, daß eine Zerstörung von Leukocyten unter den von ihm gewählten Versuchsbedingungen nicht nachweisbar war; das ist aber auch gar nicht nötig, denn hält man wirklich die Leukocyten für die Alexinbildner und Alexinbehälter, was ja

[1] Bullet. de l'Acad. des sciences, Belgique 1903.
[2] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig. 1903, Bd. 34, p. 453.
[3] Zeitschr. für Heilkunde. Abt. für inn. Med. 1903, Bd. 24, p. 348.

auch noch nicht erwiesen ist,[1] so ist es immerhin vorstellbar, daß die Alexine auch ohne Zerstörung der Leukocyten aus ihnen heraustreten können, sobald diese Zellen unter abnorme oder fremde Lebensbedingungen gebracht werden. Plasmolytische Veränderungen an Leukocyten sind ja schon seit lange bekannt und sind ja auch neuerdings durch Bodon[2] an den verschiedenen Leukocytenformen im Blutplasma wieder beschrieben worden.

Die Schlußfolgerung von Falloise und Lambotte, daß, wenn das bakteriolytische und hämolytische Alexin von gewissen geformten Elementen des Blutes abstammt, dasselbe aus diesen Zellen in die umgebende Flüssigkeit vor der Zerstörung derselben diffundieren kann, kann daher bedingt für das von ihnen untersuchte oder in analoger Weise hergestellte künstliche Blutplasma zugegeben werden, ohne daß daraus ein Rückschluß auf eine analoge Abgabe von Alexin aus den unter normalen Verhältnissen befindlichen Leukocyten im strömenden Blute abgeleitet werden dürfte. Man wird eben doch nicht vergessen dürfen, daß überlebende Zellen extra corpus nicht ohneweiters mit den lebenden Zellen im Organismus identifiziert werden dürfen, und daß die ersteren unter den fremden Lebensbedingungen sich doch anders verhalten können als die letzteren, ja eventuell sogar zur Entstehung solcher Prozesse Veranlassung geben können, die unter analogen Bedingungen im Organismus nicht zu stande kommen. Es sei hier nur an die urolytische Wirkung des überlebenden Blutes von gichtkranken Individuen erinnert, während sich im Blute Gichtkranker die Harnsäure ansammelt; ebenso wird im überlebenden Blut eine kleine Menge von oxalsaurem Kalke zersetzt, während dasselbe Salz absolut unzersetzt die Zirkulation passiert (G. Klemperer[3]).

Im Grunde genommen haben auch Donath und Landsteiner[4] einem ganz analogen Gedanken Ausdruck gegeben,

---

[1] Vergl. Schattenfroh, Archiv für Hygiene, Bd. 31 und 35. E. Lazar, Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 16, p. 439.

[2] Virchow's Archiv etc. 1903, Bd. 173, p. 485.

[3] Festschrift für E. v. Leyden, 1902, Bd. II, p. 193,

[4] Zeitschr. für Hyg. und Infekt., 1903, Bd. 43, p. 552.

wenn sie gegen die früher erörterte Auffassung von Gengou über die Beziehung der Leukocyten und des Gerinnungsprozesses zur Alexinbildung darauf hinweisen, daß die beim Gerinnen des Blutes stattfindenden Prozesse möglicherweise sehr komplizierter Natur sind und daher das Auftreten einer Wirkung im Serum, die im Plasma nicht nachweisbar ist, keineswegs ohneweiters auf die Abscheidung wirksamer Stoffe aus den Leukocyten bezogen werden muß. Indessen wird die Frage, ob diese wirksamen Stoffe schon intravaskulär im freien Zustand im Blute vorhanden sind, von Donath und Landsteiner nicht weiter erörtert.

Walker's[1] Angabe, daß in dem durch Gerinnung gewonnenen Normal- und Immunserum die Komplementwirkung extravasal in der ersten bis vierten Stunde eine deutliche Steigerung und von da ab eine fortschreitende Verminderung erkennen läßt, während im Serum aus defibriniertem Blute die Komplementwirkung gleich von vornherein maximal und weiterhin abnehmend vorhanden ist, wird vom Autor selbst im Sinn einer extravasalen Alexinbildung durch Leukocyten gedeutet. Tatsächlich steht diese Beobachtung zwar nicht in direktem Widerspruche zu der Annahme von im strömenden Blute präexistierendem freiem Alexin, aber sie weist doch darauf hin, daß extravasal im Gerinnungsserum eine Vermehrung dieses als ein Ferment angesprochenen Körpers stattfinden kann, was immerhin die Vorstellung zuläßt, daß diese Fermentwirkung, mithin auch das ihr zu Grunde liegende Ferment (Alexin, Komplement) sich überhaupt oder doch hauptsächlich erst extravasal bildet. Allerdings ist diese Beobachtung vorläufig vereinzelt und sie hat auch in den folgenden Versuchen, allerdings bei etwas verschiedener Versuchsanordnung, keine Stütze erhalten.

In analoger Weise hat sich auch Mioni[2] auf Grund diesbezüglicher Untersuchungen am $3\,^0/_{00}$igen Fluorplasma (vom Rind und Hund) dahin ausgesprochen, daß dasselbe wohl

---

[1] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig. 1903, Bd. 33, p. 297.

[2] Compt. rend. Soc. de Biol. 1903, p. 1636. Das Original dieser Arbeit konnte nicht eingesehen werden. Vergl. das Referat im Zentralbatt für allg. Pathol. etc. 1904, Bd. XV, p. 181.

früher angegeben. Im Kaninchenserum hingegen wurden von Bail und von Pettersson gleichzeitig neben dem Immunkörper die entsprechenden Komplemente nachgewiesen.

Die weiteren von Bail und Pettersson[1] gemeinsam durchgeführten Arbeiten beschäftigen sich vor allem mit dem Versuche einer Erklärung der Milzbrandempfänglichkeit des Kaninchens, wobei hauptsächlich die Frage geprüft wird, ob die beim Kaninchen extravaskulär im Serum nachgewiesenen bakteriziden Stoffe gegen Anthrax im Tiere überhaupt in Wirksamkeit treten können. Bail und Pettersson finden nun, daß alle daraufhin untersuchten Organe des entbluteten und mit Kochsalz durchspülten Kaninchens im frischen und überlebenden Zustand in mehr minder starkem Grade die Fähigkeit besitzen, dem Kaninchenserum binnen kurzer Zeit extravaskulär seine Bakterizidie gegen Milzbrand zu nehmen. Die Aufhebung der bakteriziden Serumwirkung wird dabei so gut wie ausschließlich auf Bindung des Immunkörpers durch die Organzellen bei Erhaltung der Komplemente zurückgeführt. Indem nun die Verfasser die Annahme machen und zu erweisen versuchen, daß auch im Tierkörper, zumindestens im Kapillarkreislauf desselben, eine Bindung des Immunkörpers durch die Organzellen stattfindet, und daß die komplementophile Gruppe desselben im Blute von einem anderen mit größerer Affinität zum Immunserum behafteten Komplemente besetzt wird, gelangen sie zu dem Schlusse, daß das zur Abtötung von Anthraxbazillen nötige Komplement bei Anwesenheit von Organzellen, also vorwiegend im Kapillarkreislaufe, gar nicht zu dem vorhandenen Immunkörper paßt, weshalb eine Bakteriolyse der Anthraxbazillen intravital daselbst nicht zu stande kommen kann.

In einer neueren Arbeit spricht sich Pettersson[2] bezüglich des Komplementgehaltes des gegen Milzbrand immunisierten Hundes dahin aus, daß dasselbe ausschließlich in den Leukocyten enthalten ist, von denen es nur schwer abgegeben wird; hier wird also das Blutplasma sowohl des normalen als

---

[1] Zentralblatt für Bakt. etc. I. Orig. 1903, Bd. 33, p. 756 ff. und Bd. 34, p. 445 und 540.

[2] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig. 1904, Bd. 36, p. 71 ff.

des immunisierten Tieres als komplementfrei angesprochen, doch kann es durch Zuzug von Leukocyten leicht komplementhaltig werden.

Analoge Verhältnisse scheinen nach Spangaro[1] auch die gegen Milzbrand relativ immunen Tauben darzubieten, da auch für diese, und zwar sowohl für normale als auch für immunisierte Tiere, fehlende Bakterizidie gegen Anthraxbazillen in dem körperchenfreien Plasma und Serum angeführt wird, während das ganze flüssige Blut mit Einschluß seiner körperlichen Elemente bakterizide Wirkung gegen Milzbrand erkennen läßt. Desgleichen nimmt auch nach Bail[2] sowohl bei normalen als bei infizierten Kaninchen und Hühnern die Bakterizidie des Serums gegen Milzbrand hauptsächlich von den körperlichen Elementen des Blutes ihren Ursprung.

Die von Bail und Pettersson ermittelten Beziehungen der Inaktivierung des Kaninchenserums durch gewisse Organzellen in vitro gegen Milzbrandbazillen wurden vor kurzem von Hoke[3] auch auf andere Mikroorganismen (Typhus, Coli, Staphylococcus) ausgedehnt, wobei vielfach eine gleichzeitige Bindung von Komplement und Immunkörper wahrscheinlich gemacht wird. Hoke glaubt, daß im infizierten Tiere besondere Schutzstoffe, namentlich im Knochenmarke, in Wirksamkeit treten, deren Affinität zu den Bakterien größer als zu den Organzellen angenommen werden muß, da sonst nach Analogie der Resultate von Bail und Pettersson eine Unwirksamkeit auch dieser Schutzstoffe durch Bindung derselben an die Organzellen eintreten müßte.

Bestehen diese Beobachtungen zu Recht und nimmt man, was allerdings noch unbewiesen ist, auch für den lebenden Organismus eine analoge Bindung der bakteriolytischen Komponenten oder eines desselben an gewisse Organzellen an, wie sie für Reagensglasversuche eben angeführt wurde, so wäre damit wohl die Annahme der intravitalen Anwesenheit der

---

[1] Ebendaselbst, p. 83 ff.

[2] Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1904, Bd. 36, p. 266 ff.

[3] Über Bakterizidie im normalen und im infizierten Organismus und über die Schutzstoffe des Organismus gegen Infektionserreger. Habil.-Schrift. Zeitschr. für Heilkunde, 1904.

bakteriolytischen Faktoren im strömenden Blute gegeben, allein ihrer Anwesenheit im Blute und im Serum käme dann eine mehr nebensächliche oder mehr zufällige Bedeutung, nach Art einer für die intravitalen Verhältnisse nahezu belanglosen Luxusproduktion zu. Denn diese Faktoren könnten dann intravital allenfalls nur, wie von den genannten Autoren angegeben wurde, im strömenden Blute der größeren Gefäße, nicht aber im Kapillarblute wirken, wo die bakteriolytischen Faktoren durch Bindung an die Organzellen unwirksam gemacht werden. Da nun aber schließlich doch auch die Blutzellen des strömenden Blutes in den größeren Gefäßen als Organzellen oder deren Derivate im weiteren Sinne des Wortes angesprochen werden müssen, für die nach der eben angeführten Anschauung dann andere Bindungsverhältnisse gegenüber den bakteriolytischen Faktoren als für die Organzellen sensu strictiori angenommen werden müßten, da ferner nach den bisherigen Erfahrungen gerade in den inneren Organen, und hier wohl hauptsächlich im Kapillarblut derselben, eine intensive Reaktion gegen die Mikroben erfolgt, so würde die auch von Hoke bereits gemachte Annahme unvermeidlich, daß für die intravitale Vernichtung der Bakterien besondere, durch den Reiz der Mikroben in gewissen Organen und Apparaten (Leukocyten) produzierte Schutzstoffe in Wirksamkeit treten, welche mit einer größeren Affinität zu den Bakterien als zu den Organzellen ausgestattet sein müssen.

Die Schwierigkeiten der Deutung der für die intravitale Bakteriolyse in Betracht kommenden Verhältnisse erscheinen durch diese für das lebende Tier zum Teile noch nicht genügend erwiesenen Annahmen nicht beseitigt, sondern nur in gewissem Sinne verschoben zu sein, da eine direkte Entscheidung darüber, welche Art von Schutzstoffen sich im gegebenen Fall an der intravitalen Bakteriolyse beteiligt, vorläufig wohl noch ganz untunlich ist. Die hauptsächlich zu entscheidende Frage wird wohl auch fernerhin darin gelegen sein, ob und unter welchen Verhältnissen intravital eine Bakteriolyse, sei es im strömenden Blute, sei es in den inneren Organen, vorkommt. Die Analyse derartiger Beobachtungen wird dann wohl ergeben, ob eine Übereinstimmung mit den eben erwähnten, in vitro erhobenen Befunden von Bail und Pettersson besteht, oder ob nicht

auch im strömenden Blute sowohl als in den inneren Organen, trotz der reichlichen Anwesenheit von Organzellen an beiden Lokalitäten, eine mehr weniger intensive Bakteriolyse unter Verhältnissen auftritt, welche nicht gerade auf das Hinzutreten »besonderer« bakteriolytischer Schutzstoffe bezogen werden muß.

Im übrigen erscheint auch durch die Untersuchungen von Bail und Pettersson die Frage der An- oder Abwesenheit bakteriolytischer freier Komplemente im strömenden Blute nicht erledigt; sie verfolgen im wesentlichen auch einen ganz anderen Zweck.[1]

II. Kapitel.

Eigene Untersuchungen.

Die bisherigen Beobachtungen haben mithin die Frage der Präexistenz gelöster, freier, bakteriolytischer und hämolytischer Komplemente im strömenden Blute normaler und infizierter Tiere in eindeutiger Weise nicht zu entscheiden vermocht. Es ist einleuchtend, daß ein Fortschritt in dieser wichtigen Frage nur zu erwarten war, wenn es gelang, bereits intravital im strömenden Blute die Erscheinung der Bakteriolyse oder Hämolyse unter solchen Bedingungen zu studieren, die nur auf die An- oder Abwesenheit freier Komplemente in demselben bezogen werden konnten.

Bei den folgenden Studien wurde ausschließlich die Bakteriolyse im strömenden Blute berücksichtigt, weil diese doch für die Lehre von der Immunität im Vordergrunde stehen muß, und weil die Anschauung, daß das hämolytische Komplement identisch mit dem bakteriolytischen anzusehen ist, doch noch nicht allseitig akzeptiert wird, wie sich aus den erst vor kurzem erschienenen Beobachtungen von Remy[2] ergibt. Es dürfte mithin doch ratsamer erscheinen, die Verhältnisse der intravitalen Bakteriolyse gesondert zu prüfen und sie nicht mit jenen der intravitalen Hämolyse zu vermengen.

---

[1] Eine vor kurzem erschienene Arbeit von Herman: »Sur l'origine des alexines« (Bull. de l'acad. royale de méd., Belgique 1904), war mir im Originale nicht zugänglich und konnte daher nicht berücksichtigt werden.

[2] Annales de l'Institut Pasteur, 1903, t. XVII, p. 343.

Will man nun die Bakteriolyse im strömenden Blute näher verfolgen, so wird es sich vor allem darum handeln, ob es gelingt, die im strömenden Blute lysierten Mikroorganismen als solche wiederzufinden und den nicht lysierten gegenüber sicher zu unterscheiden und zu erkennen.

Nun ist es allerdings seit den diesbezüglichen Untersuchungen Pfeiffer's[1] zweifellos und wird auch allseitig anerkannt, daß die sogenannte Granulabildung der Mikroorganismen im Serum und anderen tierischen Flüssigkeiten einen sicheren morphologischen Ausdruck der bakteriolytischen oder bakteriziden Wirkung darstellt, dessen Wert und Bedeutung der von Buchner eingeführten kulturellen Methode (des Plattentodes) gleichgestellt, ja mehrfach der letzteren sogar vorangesetzt wird (Metschnikoff,[2] Radziewsky,[3] Levaditi,[4] Falloise,[5] Eisenberg,[6] Remy[7]). Im granulären Zerfalle begriffene Mikroben sind nun in völlig klaren, zellfreien und von sonstigen morphotischen Bestandteilen ganz befreiten Flüssigkeiten gewiß leicht und sicher von normalen, nicht granulierten zu unterscheiden; es frägt sich nur, ob eine zweifellos sichere Unterscheidung der im granulären Zerfall, eventuell in Granulabildung begriffenen Mikroben innerhalb des Blutes selbst von den verschiedenen körperlichen Elementen desselben, namentlich von den Blutplättchen tatsächlich durchführbar ist?

Eine daraufhin gerichtete Untersuchungsreihe, die im Anschluß an eine frühere Arbeit[8] vorgenommen wurde, führte bald zu der Erkenntnis, daß es bei Anwendung der üblichen Färbungsverfahren unmöglich ist, nach Injektion von Typhusbazillen oder Choleravibrionen in die Blutbahn von Kaninchen oder Meerschweinchen die Granulabildung dieser Mikroben als

[1] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1894, Bd. 18, p. 1 ff., 1895, Bd. 19, p. 75 ff.

[2] Annales Pasteur, 1895, t. IX, p. 433.

[3] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1901, Bd. 37, p. 1.

[4] L. c. T. XV, p. 894.

[5] L. c.

[6] Zentralbl. für Bakteriol. I. Orig. 1903, Bd. 34, p. 739.

[7] L. c.

[8] Zentralbl. für Bakteriol. I. Orig. 1903, Bd. 34, p. 156 ff.

solche mit Sicherheit im Blute festzustellen, da die im extravasalen Blute stets massenhaft vorhandenen Plättchen, selbst wenn man ihre morphotische Beschaffenheit genau kennt, eine für alle Fälle sichere Unterscheidung von den in Kügelchen und Scheibchen umgewandelten Mikroben nicht gestatten. Man kann sich von diesem für die Frage der intravitalen Bakteriolyse wichtigen und für die Unterscheidung der beiden Formelemente sehr ungünstigem Verhalten leicht überzeugen, wenn man extravasales, aktives Meerschweinchenserum mit Cholera impft und nach dem Zustandekommen der Granulabildung daselbst[1] anderweitig gewonnene und gereinigte Blutplättchen (aus Meerschweinchenblut) hinzufügt. Alle Bemühungen, durch Abänderung des Färbungsverfahrens eine sichere tinktorielle Unterscheidung zwischen den Blutplättchen und den zu Granulis umgewandelten Vibrionen zu erzielen, blieben sowohl für Cholera als für Typhusbazillen völlig vergeblich.

Da nun unter den von mir gewählten Versuchsbedingungen nach der intravitalen Injektion von Cholera- und Typhusmikroben bei Meerschweinchen eine phagocytäre Aufnahme der Mikroorganismen durch Leukocyten im strömenden Blut in irgendwie beträchtlicherem Grade nicht nachgewiesen werden konnte, innerhalb welcher von Levaditi[2] bei analogen Untersuchungen Granulabildung festgestellt worden war, so mußte der angedeutete Versuchsplan, die intravital eingetretene Granulabildung an Typhus- und Choleramikroben bei Meerschweinen als Maßstab für die intravitale An- oder Abwesenheit des Komplementes im strömenden Blute, ganz abgesehen von anderen methodischen Schwierigkeiten, schon aus dem angeführten Grunde fallen gelassen werden.

Dagegen wurde durch diese negativen und daher hier nur kurz gestreiften Versuche die Aufmerksamkeit auf sogenannte grambeständige Mikroben hingelenkt, bei welchen eine tinktorielle Unterscheidung von anderen morphotischen und durch die Methode entfärbten Elementen des Blutes a priori als naheliegend angesehen werden konnte. Auf diese Weise entstanden

---

[1] Vergl. Zentralblatt für Bakteriol. I. Orig. 1903, Bd. 34, p. 258.

[2] L. c. Annales Pasteur, 1901, t. 15, p. 912 s.

die folgenden Untersuchungen über die Granulabildung des Milzbrandbazillus unter dem Einflusse von aktivem Kaninchenserum, worüber, soweit mir bekannt wurde, genauere Angaben nicht vorliegen.

III. Kapitel.

Granulabildung an Milzbrandbazillen im extravasalen Kaninchenserum.

Zu den folgenden Untersuchungen müssen für Meerschweinchen und Kaninchen stark virulente Anthraxstämme verwendet werden, da avirulente oder nur schwach (nur für Mäuse) virulente Stämme nach der Einwirkung von aktivem Kaninchenserum und nachfolgender Grambehandlung sehr stark entfärbt werden und daher die im folgenden zu erwähnenden Erscheinungen gar nicht oder nur in sehr geringem Grade darbieten. Solche avirulente oder schwach virulente Anthraxstämme zeigen auch ohne Serumeinwirkung oder nach dem Aufenthalt in verschiedenen Salzlösungen mannigfache Degenerationserscheinungen (Körnungen, Vakuolisierung etc.), auf welche später noch näher eingegangen werden wird.

Der von mir verwendete Anthraxstamm tötete bei intraperitonealer Infektion (1 *cm*³ Aufschwemmung einer eintägigen Agarkultur in 3 bis 5 *cm*³ 0·9% NaCl-Lösung) Meerschweinchen (200 bis 300 *g* Gewicht) in 12 bis 20 Stunden, Kaninchen (von 1 bis 1·5 *kg* Gewicht) in 2 bis 4 Tagen. Die Kultur wurde täglich auf Agar überimpft und nach der 12. bis 15. Generation immer wieder durch das Tier geschickt, so daß die Virulenz des Stammes mit geringen Schwankungen stets die gleiche blieb. Präparate derartig virulenter Stämme direkt vom Agar nach Gram-Günther gefärbt, zeigen ein völlig homogenes und typisch-normales Aussehen; entfärbte Stäbe kommen nur äußerst selten vor, granulierte oder sonst in Degeneration begriffene Bazillen fehlen darin vollständig.

Dieser Anthraxstamm (Ax M.) war besonders dadurch charakterisiert, daß er auf der schrägen Agarfläche einen sehr schleimigen und leicht abhebbaren Belag bildete, der in Flüssig-

keiten sehr leicht und gleichmäßig verteilt werden konnte. Ein anderer ebenso virulenter Stamm (Ax H.) bildete auf Agar eine sehr zähe und trockene Masse, die sich nur schlecht abheben und in Flüssigkeiten nur ganz ungleichmäßig verteilen ließ. Schon aus diesem Grunde war dieser zweite Stamm (Ax H.) für die vorliegenden Versuche nicht brauchbar. Er zeigte zwar nach der Serumwirkung gleichfalls die Granulabildung, aber nicht in so intensiver Weise wie der Stamm Ax M., was möglicherweise mit der nicht zu überwindenden Klumpenbildung des Stammes Ax H. in Zusammenhang stehen dürfte.

Die der Einwirkung des Kaninchenserums auszusetzenden Milzbrandbazillen wurden, wo nicht anders bemerkt, von 12- bis 18stündigen Agarkulturen (bei 37° C.) entnommen und mittels einer kleinen Öse stets annähernd die gleiche Menge in 1·5 bis 2 cm^3 Serum gleichmäßig verteilt. Die Kultur war nach der angegebenen Zeit bereits sporenhaltig, was jedoch den Erfolg der Serumwirkung nicht behinderte.

Das Kaninchenserum wurde in der üblichen Weise durch Entbluten des Tieres aus der Carotis gewonnen und kam mit Rücksicht auf die in der Literatur vorliegenden Differenzen über die Wirkungsweise sowohl als Gerinnungsserum als auch als defibriniertes Serum in Anwendung.

Das Gerinnungsserum wurde durch spontane Gerinnung des Blutes im Reagensglase und Absetzen des Serums nach 24 Stunden gewonnen. Eine geringe Hämoglobinbeimengung zu diesem Serum, die gelegentlich beim künstlichen Ablösen des Blutkuchens von der Glaswand eintreten kann, falls eine solche Operation überhaupt erforderlich ist, beeinträchtigt die bakteriolytische Wirkung desselben gegen Milzbrandbazillen nicht.

Das defibrinierte Serum wurde in der Weise gewonnen, daß das aus der Carotis in einem Kölbchen frisch aufgefangene Blut sofort mittels Porzellanperlen vorsichtig geschlagen wird, wobei jedes energischere Schwenken des Kölbchens vermieden werden muß, da nur in diesem Falle hämoglobinfreie Sera erhalten werden. Nach 10 bis 15 Minuten ist dabei eine vollständige Entfernung des Fibrins erfolgt, worauf das flüssige Blut sofort in eine elektrisch betriebene

Zentrifuge (mit zirka 3000 Umdrehungen in der Minute) gebracht wird und 20 bis 30 Minuten in derselben belassen wird. Man kann dann stets bereits das wein- bis strohgelbe und völlig klare Serum abheben, gelegentlich kann wohl ein nochmaliges Zentrifugieren bis zur Entfernung aller körperlichen Elemente notwendig werden. In der Regel kann aber bereits eine Stunde nach dem Entbluten das vollständig hämoglobinfreie Serum zu den betreffenden Versuchen verwendet werden.

Läßt man nach erfolgter Defibrinierung einige Zeit verstreichen, ehe man durch Zentrifugierung zur Serumgewinnung schreitet, so wird das gewonnene Serum manchmal hämoglobinhaltig; je länger man zuwartet, desto deutlicher kann die Rotfärbung werden. In einzelnen Fällen genügte ein- bis zweistündiges Zuwarten vor der Zentrifugierung, um bereits die erste sichtbare Rotfärbung im Serum erkennen zu können. Läßt man das defibrinierte Blut 10 bis 12 Stunden im Eisschranke vor der Serumgewinnung stehen, so kann der Hämoglobingehalt desselben oft sehr deutlich sein. Häufig kann man jedoch auch bei längerem Stehen des defibrinierten Blutes im Kühlen ein völlig hämoglobinfreies, defibriniertes Serum gewinnen. Es braucht wohl nicht besonders erwähnt zu werden, daß allzu heftiges Schlagen des Blutes zur Entstehung eines von vornherein hämoglobinhaltigen Serums Veranlassung gibt.

Es kann schon nach der Gewinnungsart dieses Serums und nach den eben erwähnten Verhältnissen kaum daran gezweifelt werden, daß durch den Akt des Schlagens des Blutes, und wenn dasselbe auch noch so vorsichtig erfolgt, eine Läsion der Erythrocyten (und wohl auch der übrigen körperlichen Elemente des Blutes) veranlaßt wird, die sich zunächst schon in einem bald einsetzenden Austritte von Hämoglobin aus denselben manifestiert, wahrscheinlich aber auch zu einem Übertritt anderer Substanzen aus den geschlagenen Körperchen in das Blut Veranlassung gibt. Darauf weist zum mindesten der Umstand hin, daß man beim vorsichtigen Defibrinieren und sofort einsetzendem Zentrifugieren zwar ein hämoglobinfreies Serum erhalten kann, das aber in seiner bakteriolytischen Wirkung (gegen Milzbrand) doch in vielen Fällen nicht unwesentlich verschieden von dem Gerinnungsserum des gleichen Tieres

ist, worauf später noch genauer zurückzukommen sein wird. Darauf weist ferner auch noch der Umstand hin, daß eine geringe Beimengung von Hämoglobin zum defibrinierten Serum bereits dessen bakteriolytische Wirkung (gegen Milzbrand) hochgradig zu beeinflussen vermag, während eine ebenso starke Beimengung zum Gerinnungsserum diese Wirkung unbeeinflußt läßt.

Diese und ähnliche Differenzen, die später eingehender berücksichtigt werden sollen, legen es nahe, daß das hämoglobinfreie Gerinnungsserum und das hämoglobinfreie, defibrinierte Serum vom Kaninchen in ihrer bakteriolytischen Wirkung gegen Milzbrand nicht gleichwertig sind, und daß daher die Art der Gewinnung des Kaninchenserums mit Rücksicht auf die bakteriolytische Wirkung desselben (im gegebenen Falle gegen Milzbrand) von Wichtigkeit ist. Die Bedeutung dieses Momentes für die Frage der Präexistenz der bakteriolytischen Wirkung im strömenden Blute soll später erörtert werden.

In der Literatur liegen zahlreiche, einander manchmal geradezu widersprechende Angaben über Differenzen der bakteriolytischen Wirkung in den beiden Serumarten vor. So führt bereits Buchner[1] an, daß defibriniertes Serum nur unsichere bakterizide Resultate gegenüber dem Gerinnungsserum gibt, als deren Ursache die Zerstörung von Erythrocyten und Übertritt von Nährstoffen in das Serum angesprochen wird, welche die bakterizide Wirkung abschwächen. Conradi[2] schließt sich dieser Auffassung an und meint, daß die bakteriziden Substanzen vielleicht beim Defibrinieren mechanisch mitgerissen werden. Auch Bail[3] erwähnt, daß in einem Falle defibriniertes Kaninchenblut gegen Milzbrand unwirksam war, während das Gerinnungsserum des gleichen Tieres deutliche Wirkung zeigte. Ein analoger Befund wurde von Bail[4] später auch für defibriniertes Blut und Serum normaler und mit Milz-

---

[1] Archiv für Hygiene, Bd. X, p. 102.
[2] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1900, Bd. 34, p. 187.
[3] Zentralbl. für Bakt. etc. I., 1900, Bd. 27, p. 10.
[4] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig. 1904, Bd. 36, p. 266 ff

brand infizierter Hühner mitgeteilt und betont, daß defibriniertes Blut und Serum bezüglich ihrer Bakterizidie gegen Milzbrand nicht gleichgestellt werden dürfen, wie es Buchner und Sittmann[1] taten, und daß die erwähnte Bakterizidie des defibrinierten Blutes höchstwahrscheinlich von den Blutzellen ausgeht.

Walker[2] dagegen findet, daß im defibrinierten Serum die ganze Komplementwirkung von vornherein vorhanden ist und von da ab abnimmt, während im Gerinnungsserum sich eine von der Berührung mit dem Blutkuchen abhängige Steigerung der Komplementwirkung bis etwa zur vierten Stunde nach der Blutentziehung zeigt. Auch die einander widersprechenden Angaben von Gengou[3] und von Pettersson[4] über die differente bakteriolytische Wirkung von Blutplasma und Blutserum müssen, wenn auch nicht direkt hiehergehörig, angeführt werden. Gengou findet die geringere bakterizide Wirkung im Blutplasma, Pettersson im Blutserum und letzterer führt dieselbe geradezu auf Absorption der bakteriziden Substanzen durch den Blutkuchen zurück. Auf die hiehergehörigen, zur Klärung derartiger Differenzen beitragenden Untersuchungen von Bellei ist im vorausgehenden bereits hingewiesen worden.

Die angeführten Differenzen sind gewiß nicht prinzipieller Natur und sind wohl größtenteils auf die Differenz des zur Bakteriolyse verwendeten Bakterienmateriales, zum Teil auf Verschiedenheiten bei der Herstellung der beiden Serumarten zurückzuführen. In unserem Falle fand ich die bakteriolytische Wirkung des Gerinnungsserums bei Einhaltung der gegebenen Vorschriften stets jener des defibrinierten Serums gegen Milzbrand bedeutend überlegen und es gelang auch nicht, die letztere durch längeren Kontakt mit dem Blute zu steigern, weil in diesem Fall entweder keine wesentliche Änderung oder, höchstwahrscheinlich infolge gesteigertem Übertritt von Nähr-

---

[1] Archiv für Hygiene, Bd. X, p. 121.
[2] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig. 1903, Bd. 33, p. 297.
[3] Annales Pasteur, 1901, t. XV, p. 68 und 232.
[4] Archiv für Hygiene, 1902, Bd. 43.

stoffen aus den Blutkörperchen, nur eine Abnahme der bakteriziden Wirkung zu konstatieren war.

Die bakterizide Wirkung des defibrinierten Blutes in toto wurde bei den folgenden Versuchen nicht geprüft.

Ein Hauptaugenmerk mußte bei den folgenden Beobachtungen auf die Ausführung der Gramfärbung gerichtet werden, da die der Serumwirkung ausgesetzten Milzbrandbazillen, auch wenn es sich um vollvirulente Stämme handelt, der Farbstoffextraktion durch Alkohol leichter unterliegen als Bazillen, welche direkt aus ihren Kulturmedien oder aus tierischen Organen gefärbt werden. Im letzteren Falle sind es auch bei verlängerter Alkoholbehandlung immer nur einzelne Stäbe, welche entfärbt oder schwach gefärbt erscheinen, im ersteren Falle kann diese Erscheinung in ausgedehntem Maße vorhanden sein. Werden jedoch die der Serumwirkung ausgesetzten Bazillen keiner protrahierten Alkoholentfärbung ausgesetzt, so konstatiert man regelmäßig in derartigen, nach Gram gefärbten Präparaten massenhaft eigenartig granulierte Bazillen, deren Granulierung auch bei anderen Färbungen (mit Methylenblau, Gentiana, Nochtblau etc.) zur Darstellung gebracht werden kann.

Will man also die unter dem Einflusse des aktiven Kaninchenserums zu stande kommende Granulabildung an Milzbrandbazillen durch die Gramfärbung sichtbar machen, so wird man die Entfärbung durch Alkohol nur bis zu dem Zeitpunkte vornehmen dürfen, wo eine sichtbare Farbstoffabgabe nicht mehr erfolgt. Durch Übung lernt man den richtigen Zeitpunkt, wo die Entfärbung abgebrochen werden muß, leicht abschätzen und es lassen sich hiefür nur wenige für alle Fälle gültige Regeln aufstellen. Vor allem kommt man für den nötigen Grad der Entfärbung in der Regel mit neutralem 95gradigen Alkohol aus, sauren Alkohol (0·3% HCl) habe ich gleichfalls angewendet und auch mit diesem bei entsprechend kurzer Einwirkung gute Bilder erhalten. Dagegen leistet der saure Alkohol bei der Feststellung der Granulabildung an intravital in die Blutbahn eingeführten Milzbrandbazillen und bei der Untersuchung der verschiedenen Organe (Lunge, Leber, Milz, Knochenmark) ganz vortreffliche Dienste, die ja auch von

C. Fraenkel[1] bereits genügend betont wurden. Viele der von E. Neide[2] erst vor kurzem zusammengestellten, für die Alkoholentfärbung der nach Gram färbbaren Mikroben belangreichen Momente kommen auch für den hier verfolgten speziellen Zweck in Betracht, namentlich aber der Umstand, daß die zur Untersuchung vorbereiteten und in Wasser aufgeschwemmten Milzbrandbazillen (vergl. später) niemals längere Zeit der Wasserwirkung ausgesetzt, sowie niemals längere Zeit im lufttrockenen Zustand am Deckglas aufbewahrt werden dürfen, da die Entfärbbarkeit durch Alkohol bei der Gramfärbung in beiden Fällen hochgradig gesteigert wird.

Eine allseits gültige Vorschrift für die Vornahme der Alkoholentfärbung kann im gegebenen Fall um so weniger aufgestellt werden, als auf Grund der gewonnenen Erfahrungen die Zeit der Alkoholeinwirkung bei Verwendung der Sera verschiedener Tiere sehr wechselnd ausfallen kann, was höchstwahrscheinlich auf einen bei den verschiedenen Tieren wechselnden Einfluß des Blutserums selbst auf die Alkoholentfärbung der Milzbrandbazillen bei der Gramfärbung zurückzuführen sein dürfte. Die näheren Ursachen dieser Erscheinung, unter welchen die Zeitdauer des Aufenthaltes der Mikroben im Serum eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen scheint, sollen bei einer andern Gelegenheit erörtert werden. Hier sei nur betont, daß die Granulabildung in den Milzbrandstäben nicht als ein Vorstadium ihrer vollständigen Entfärbung aufgefaßt werden kann, da granulierte Bazillen aus den inneren Organen (vergl. später) die leichte Entfärbbarkeit der granulierten Bazillen aus dem Serum nicht zeigen. Man wird bei der gegebenen Sachlage in der Regel für jedes in Verwendung gezogene Kaninchenserum in Vorversuchen die richtige Entfärbungszeit für den Alkohol jeweilig feststellen müssen. Es bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung, daß nur solche Präparate als gelungen angesehen werden können, in welchen nach der

---

[1] Einführung in das Studium der Bakteriologie, 5. Aufl., Leipzig, 1902, p. 142.

[2] Zentralbl. für Bakt. etc. I. Orig., 1904, Bd. 35, p. 508.

Alkoholbehandlung sämtliche Farbstoffwolken und -Niederschläge entfernt worden sind.

Die der Serumwirkung ausgesetzten und nach Gram gefärbten Milzbrandbazillen können in der üblichen Weise in Balsam eingeschlossen werden. Da jedoch derartige Präparate nach zwei bis vier Monaten, manchmal noch früher, hochgradig verblassen, sich sogar gelegentlich völlig entfärben, so schließe ich die Präparate gegenwärtig in der Ehrlich'schen Jodgummilösung[1] ein, die ich zu allen folgenden Untersuchungen verwendet habe. Die Anthraxbazillen, auch die granulierten Formen derselben, nehmen darin nach der Gramfärbung einen dunklen, schwarzblauen bis schwarzen Farbenton an, der sehr prägnant, zur Photographie gut geeignet und farbenbeständig ist.[2]

Für die Herstellung der Deckglaspräparate empfiehlt es sich, die Milzbrandbazillen nicht in zu dicker Schichte am Glas antrocknen zu lassen, da dadurch namentlich bei gelbem und körnigem Untergrund eine Scheingranulierung mancher Milzbrandstäbe bedingt werden kann, deren Genese mir nicht ganz klar geworden ist.[3]

Die der Serumwirkung ausgesetzten Anthraxbazillen bleiben verschieden lange Zeit im Brutschranke bei 37° C.; die Unterbrechung der Serumwirkung erfolgt im gewählten Zeitmoment durch starke Verdünnung des Serums mit Wasser (von 2 auf 10 bis 12 cm^3), worauf dann sofort die Milzbrandbazillen im Spitzröhrchen abzentrifugiert und noch ein- bis zweimal mit Wasser gewaschen werden. Das Waschwasser gibt dann mit Ferrocyankalium in der Regel keine Eiweißtrübung mehr. Für die Klarheit der durch Gramfärbung erzielten Bilder ist dieser Umstand von großer Bedeutung. Nach Entfernung des letzten Waschwassers werden die Mikroben, die jedesmal im Waschwasser aufgerührt werden müssen, in

---

[1] Zeitschr. für klin. Medizin, 1883, Bd. 6, p. 33 f.

[2] Meine diesbezüglichen Präparate zeigen gegenwärtig nach nahezu zweijährigem Einschluß durchgehends sehr prägnante Färbung.

[3] Nach dem Einschluß in Jodgummi kann man gelegentlich auch an den durch Gram völlig entfärbten, im Jodgummi deutlich gelb gefärbten Milzbrandbazillen (nach der Serumeinwirkung) die Granulabildung erkennen. Auch im nativen Präparat konnte dieselbe im hängenden Tropfen festgestellt werden.

einigen Tropfen Wasser verteilt und dann in üblicher Weise behufs nachträglicher Färbung auf das Deckglas gebracht. Es braucht wohl nicht besonders betont zu werden, daß alle diese mit der Zentrifugierung und Waschung einhergehenden Maßnahmen auf die Entstehung von Granulabildungen an Milzbrandbazillen ohne Einfluß sind, wovon man sich an Kontrollpräparaten leicht überzeugen kann.

Die Granulabildung von Milzbrandbazillen wurde im aktiven extravasalen Serum (Gerinnungs- und defibriniertes Serum) von 31 daraufhin untersuchten Kaninchen jedesmal nachgewiesen und darf mithin als eine konstante, durch aktives Kaninchenserum hervorgerufene Veränderung der Milzbrandbazillen angesprochen werden. Das Gewicht dieser Tiere schwankte zwischen 750 und 2100 *g*; Alter und Gewicht der Tiere erscheint innerhalb der angeführten Grenzen für den Erfolg der Serumwirkung ohne Belang zu sein. Die durch aktives Gerinnungs- und defibriniertes Serum veranlaßte Granulabildung der Milzbrandbazillen ist dem Wesen nach identisch, namentlich sind die Endstadien der Erscheinung in beiden Serumarten die gleichen; in der Erreichung dieses Zieles bestehen jedoch mancherlei, namentlich zeitliche Differenzen zwischen den Seris verschiedener Tiere und auch zwischen Gerinnungs- und Defibrinierungsserum des gleichen Tieres, auf welche im einzelnen noch zurückzukommen sein wird.

Die voll entwickelte Granulabildung konnte im aktiven Gerinnungsserum in der Regel stets nach $^1/_4$stündigem Aufenthalt im Thermostaten bei 37° C. nachgewiesen werden, manchmal ist sie schon nach 10 Minuten, gelegentlich noch früher, selten erst nach 30 Minuten, vorhanden. Im defibrinierten Serum wickelt sich die Erscheinung im ganzen langsamer ab, hier wurde die voll ausgebildete Erscheinung selten vor $^1/_2$stündigem Aufenthalte bei 37° C. angetroffen, doch kamen auch kräftig und rascher wirkende defibrinierte Sera gelegentlich vor. Individuelle Momente spielen demnach bei der Beurteilung derartiger zeitlicher Verhältnisse der Wirkungsweise der Sera bei verschiedenen Tieren eine wichtige Rolle.

Ist die Erscheinung der Granulabildung voll entwickelt, so sieht man an der großen Überzahl der im Präparat vorhandenen Stäbe eine außerordentlich deutliche körnige Beschaffenheit (Photogramm 1 bis 5), welche an entsprechenden Kontrollpräparaten aus 0·9% NaCl-Lösung völlig fehlt. Es ist bei der in der Regel vorhandenen dichten Lagerung der Mikroben im gefärbten Präparat, ferner bei der infolgedessen meist recht undeutlichen Abgrenzung der einzelnen Stäbe gegeneinander schwierig, eine auch nur annähernd genaue Abzählung der granulierten und der nicht granulierten Stäbe im gefärbten Präparat vorzunehmen. In manchen Fällen habe ich unter (für die Auszählung) besonders günstigen Verhältnissen doch eine derartige Abzählung in Präparaten mit voll entwickelter Granulabildung vornehmen können und Werte von 95 bis 98% granulierten Stäben gegen 2 bis 5% nicht granulierte feststellen können. Das sind selbstverständlich nur annähernde und in den einzelnen Fällen auch individuellen Schwankungen unterworfene Werte und man wird sich im allgemeinen wohl mit einer Abschätzung der veränderten und nicht veränderten Bazillen im Präparat begnügen müssen. Bei voll entwickelter Granulabildung ist stets die weitaus überwiegende Mehrzahl der Stäbe verändert.

Die körnige Beschaffenheit der Milzbrandstäbe kann nun auch bei voller Ausbildung der Erscheinung Verschiedenheiten der Form und Gestalt darbieten, die auseinandergehalten werden müssen. In vielen Fällen sind die Stäbe von mehr oder minder dichten, äußerst kleinen und distinkten, gleichmäßig geschwärzten Körnchen erfüllt, die bei Verwendung der Stellschraube zwar als dicht nebeneinanderliegend, aber doch durch helle Zwischenräume nicht gefärbten Bakterienleibes voneinander getrennt erkannt werden können. Die feine Granulierung nimmt dabei in der Regel den ganzen Bakterienleib ein, kann jedoch auch nur auf einzelne Teile desselben beschränkt sein, während ein Restteil homogen gefärbt oder ungefärbt erscheinen kann. Diese Form darf wohl als die feinkörnige Granulation, die davon befallenen Bazillen als die feingranulierten Bazillen bezeichnet werden (Photogramm 1). So leicht nun auch diese feingranulierten Bazillen unter dem

Mikroskop festzustellen sind, so schwierig ist es, dieselben, wenigstens bei den mir zu Gebote stehenden, verhältnismäßig bescheidenen Hilfsmitteln auf die photographische Platte zu bringen, da die distinkte Einstellung derselben wegen ihrer dichten und auch wegen ihrer Lagerung in verschiedenen Ebenen nur sehr schwierig vorgenommen werden kann.

In andern Fällen ist die Körnchenbildung etwas gröber als bei dem vorausgehenden Typus und die Granula sehen wie vakuolisiert aus, die Körnchen umschließen mit einem dunkeln Rand einen hellen, ungefärbten Innenraum, von dem allerdings nicht mit Sicherheit behauptet werden kann, daß er einer Vakuole entspricht. Die Möglichkeit, daß der helle Innenraum den veränderten Sporen entspricht, muß jedenfalls in Erwägung gezogen werden, die auffallende Häufigkeit dieser oft dicht nebeneinander gelegenen hellen Räume scheint mir aber gegen eine solche Deutung zu sprechen. Der Eindruck der Vakuolisierung ist immerhin vorhanden und die Bezeichnung dieser Stäbe als der feinkörnig vakuolisierten ist daher wohl gerechtfertigt. Auch dieser Typus der Granulabildung ist schwierig auf die Platte zu bringen, die Photogramme 2 und 3 bringen ein gutes Beispiel dafür. Dieser Typus der Granulabildung ist minder häufig als der erstbeschriebene.

Der dritte und häufigste Typus ist der der groben, klumpigen Granula- oder Körnchenbildung (Photogramm 4, 5). Hier sind in jedem Stabe nur wenige verhältnismäßig große und dicke Klumpen des Bakterienleibes in mehr oder weniger regelmäßiger, runder oder verzerrter, unregelmäßiger, knotiger und höckriger Form gefärbt. Manchmal machen diese gröberen Klumpen, zumal wenn auch sie im Innern wie vakuolisiert erscheinen, und wenn nur ein solcher Klumpen in je einem Bazillenstabe vorhanden ist, den Eindruck einer Sporenfärbung (Photogramm 5). In Wirklichkeit liegt jedoch, wie man sich leicht überzeugen kann, keine Sporenfärbung vor, wenn auch nicht von der Hand gewiesen werden kann, daß an dem Zustandekommen dieser eigenartigen klumpigen Granulabildung gefärbte Protoplasmareste

des Bakterienleibes um eine Spore herum mitbeteiligt sein können. Dieser Typus der Granulabildung ist am leichtesten und auch am häufigsten festzustellen.

Diese drei Typen der Granulabildung an Milzbrandbazillen kommen gewöhnlich gleichzeitig in dem der Serumwirkung ausgesetzten Präparate vor; man findet aber auch Sera, welche nur den einen oder den andern Typus für sich allein hervorrufen. Im Kaninchenserum wird sehr häufig die feinkörnige Granulierung, weit seltener die beiden andern Typen für sich allein an sämtlichen Stäben des Präparates gesehen. Es sei noch bemerkt, daß in manchen Fällen an einzelnen groben Klumpen des dritten Typus bei scharfer Einstellung und guten Öllinsen eine Zusammensetzung aus ganz feinen, sehr dicht beisammen liegenden dunklen Granulis erkannt werden kann (Photogramm 5), die bei minder scharfer Einstellung leicht zu einem scheinbar homogenen Klumpen konfluieren. Dadurch wird bereits die nahe Beziehung des ersten und dritten Typus der Granulabildung zueinander wahrscheinlich gemacht, es dürften im wesentlichen doch wohl nur graduelle Differenzen sein, welche das Zustandekommen der feinen und der groben Granulierung der Stäbe bedingen.

Ob nun bei dem zweiten Typus der Granulabildung tatsächlich eine Vakuolisierung des Bazillenleibes, also ein neues Moment hinzutritt, soll hier nicht weiter verfolgt werden, im allgemeinen wird man aber wohl sagen dürfen, daß bei etwa $^1/_4$- bis $^1/_2$stündigem Aufenthalte von virulenten Milzbrandbazillen in aktivem Kaninchenserum eine fein- und grobkörnige Umwandlung des normalerweise (bei der Gramfärbung) homogenen Bakterienleibes, mithin eine Zerbröckelung und Zerklüftung mit oder ohne gleichzeitige vakuolenähnliche Umwandlung desselben hervorgerufen wird.

Andere Veränderungen des Bakterienleibes, als Verquellung der Stäbe, unregelmäßige Form, schlechte Färbbarkeit und Degenerationsbilder derselben überhaupt, die neben oder ohne körniger Beschaffenheit gelegentlich von andern Autoren als Ausdruck der Alexinwirkung bei Milzbrandbazillen erwähnt

werden (Nuttall,[1] Bail,[2] Radziewsky[3] u. a.), wurden in einzelnen Fällen gleichfalls beobachtet, sie stellen jedoch keine konstanten Erscheinungen dar und können manchmal auch im völlig inaktiven Serum in wenigen Exemplaren konstatiert werden; häufiger wurden derartige Formveränderungen bei Verwendung von nur schwach virulentem Milzbrandmaterial im Serum bemerkbar.

Dagegen ist es wohl fraglos, daß die von Behring,[4] Lubarsch,[5] Petruschky,[6] Sawtschenko,[7] Metschnikoff und Roux,[8] Rosatzin,[9] Thiltges,[10] Turro,[11] Berndt,[12] Behring und Much,[13] Spangaro[14] u. a. erwähnte und beschriebene Körner- und Schollenbildung an Milzbrandbazillen, welche, sei es intra- oder extrazellulär, der bakterienfeindlichen Wirkung tierischer Gewebe und Flüssigkeiten ausgesetzt waren, im wesentlichen als identisch mit der hier geschilderten Granulabildung angesehen werden kann. Auf die von Emmerich und Saida[15] beschriebene, durch Pyocyanase bedingte Körner- und Schollenbildung an Milzbrandbazillen wird noch zurückzukommen sein.

Es muß nunmehr untersucht werden, ob die im vorausgehenden beschriebene Granulabildung tatsächlich der Ausdruck der Alexinwirkung des Serums auf die Milzbrandbazillen darstellt. Zu diesem Behufe wird zu prüfen sein:

---

[1] Zeitschr. für Hyg. und Infekt., 1888, Bd. 4, p. 358.
[2] Zentralbl. für Bakt. etc., I, 1900, Bd. 27, p. 10.
[3] Zeitschr. für Hyg. und Infekt., 1901, Bd. 37, p. 1.
[4] Zentralbl. für klin. Mediz., 1888, Nr. 38, p. 681 f.
[5] Fortschr. der Mediz., 1888, Bd. 6, p. 125.
[6] Ziegler's Beiträge, 1888, Bd. 3, p. 359.
[7] Annales Pasteur, 1887, p. 865.
[8] Annales Pasteur, Bd. V, 1891.
[9] Zur Lehre von den Geschw. und Infekt., herausgegeben von Lubarsch, 1899, p. 75.
[10] Zeitschr. für Hyg. etc., 1898, Bd. 28, p. 189 f.
[11] Berliner klin. Wochenschr., 1903, p. 821.
[12] Zentralbl. für Bakt, etc., 1900, Bd. 28, p. 648.
[13] Deutsche mediz. Wochenschr., 1904, Nr. 1.
[14] Zentralbl. für Bakt. etc., I, 1904, Bd. 36, p. 83 f.
[15] Zentralbl. für Bakt. etc., I, 1900, Bd. 27, p. 776.

a) die Beziehung zwischen Bakterizidie und Granulabildung im Serum,

b) das Auftreten von Bakterizidie und Granulabildung in anderen Medien,

c) die Bedeutung der Granulabildung.

a) Die Beziehungen zwischen Bakterizidie und Granulabildung der Milzbrandbazillen im Serum.

Zunächst besteht tatsächlich eine derartige Beziehung insofern, als, wie ja bekannt ist, jedes aktive Serum von normalen Kaninchen meistens sehr starke bakterizide Wirkung (nach der Methode des Plattentodes) zeigt;[1] alle untersuchten Kaninchensera besaßen diese Eigenschaft in hervorragendem Grade und man konnte sich mit Leichtigkeit überzeugen, daß im Gerinnungsserum $^1/_2$ Stunde nach Einsaat von Milzbrandbazillen bereits deutliche bakterizide Wirkung auf der Platte[2] und in entsprechend behandelten Präparaten gleichzeitig Granulabildung nachweisbar war. In den später mitzuteilenden Versuchsprotokollen sind genügende Belege für diese Koinzidenz enthalten.

Es erschien nun aber geboten, diese Koinzidenz mit Rücksicht auf den Umstand näher zu prüfen, ob in zeitlicher Beziehung ein genügender Parallelismus zwischen der Bakterizidie auf der Platte und dem morphologischen Verhalten der der Serumwirkung ausgesetzten Bazillen besteht, ob mithin der morphologische Ausdruck der der Serumwirkung ausgesetzten Milzbrandbazillen einen sicheren Anhaltspunkt für die gleichzeitige Abtötung derselben im Serum gibt, und ob in

---

[1] Unter den von mir untersuchten Kaninchen fand ich keines, dessen Gerinnungsserum nicht stark bakterizid gegen Milzbrand gewirkt hätte. Es scheinen aber solche Tiere doch vorzukommen, worauf Angaben von Bail (Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1904, Bd. 36, p. 266 f.) und von Pirenne ebendas. p. 256 f.) hinweisen.

[2] Es hat bereits Nissen (Zeitschr. für Hyg. und Infekt., 1889, Bd. 6, p. 487 f.) darauf hingewiesen, daß für Milzbrandbazillen der Zeitpunkt der maximalen Vernichtung im defibrinierten Blute zwischen 10 bis 20 Minuten nach der Einsaat gelegen ist.

dieser Beziehung im Gerinnungs- und defibrinierten Kaninchenserum dieselben oder differente Verhältnisse vorliegen.

Es wurden daher in zahlreichen Beobachtungen mit dem gleichen Serum in zwei nebeneinandergehenden Reihen Platten in den verschiedenen Zeitabständen nach der Impfung gegossen und gleichzeitig in andern Portionen des gleichen Serums das morphologische Verhalten der eingesäten Milzbrandbazillen in der früher erwähnten Weise verfolgt.[1] Aus den zahlreichen und gut miteinander übereinstimmenden Versuchsprotokollen seien hier nur einige typische Beispiele angeführt, wobei Gerinnungs- und defibriniertes Serum des gleichen Tieres miteinander verglichen werden sollen; in den betreffenden Stäben der folgenden Tabellen ist neben der auf den Platten ausgezählten Kolonienzahl der erhobene morphologische Befund mitgeteilt. (Tabelle I bis III.)

Es geht zunächst aus diesen Beobachtungen hervor, die aus den Protokollen leicht vermehrt werden könnten, daß die Bakterizidie (nach der Methode des Plattentodes) der Milzbrandbazillen im Kaninchenserum in Übereinstimmung mit den darüber bekannten Erfahrungen sehr rasch, oft schon nach wenigen Minuten, nachgewiesen werden kann, und daß auch die Granulabildung an den Milzbrandstäben in verhältnismäßig kurzer Zeit (5 bis 15 Minuten) bereits vorhanden ist und schon während dieser Zeit, manchmal aber erst 20 bis 40 Minuten nach der Einsaat der Mikroben ein Maximum erreicht. Besteht also im großen und ganzen eine gute Übereinstimmung beider Erscheinungen, so ist dieselbe doch nicht in dem Sinne vorhanden, daß ein absoluter Parallelismus zwischen der Bakteri-

[1] Auf die der Plattenmethode anhaftenden Fehlerquellen und ihre möglichste Vermeidung wurde bereits bei anderer Gelegenheit (Zeitschr. für Heilkunde, 1903, Bd. 24, J. M.) hingewiesen. Die Erscheinung der Agglutination des Milzbrandbazillus im Kaninchenserum, welche das Plattenresultat wesentlich beeinflussen muß, wurde besonders berücksichtigt. Ganz zu umgehen ist diese Fehlerquelle wohl überhaupt nicht; ich kann aber diesbezüglich darauf hinweisen, daß der von mir hauptsächlich verwendete virulente Anthraxstamm von Kaninchenserum makroskopisch in der Regel nicht agglutiniert wurde, daß aber, wenn gelegentlich einmal kleinere Häufchen entstanden waren, dieselben beim Schütteln leicht getrennt werden konnten.

zidie auf der Platte und der Granulabildung im mikroskopischen Bilde zum Ausdrucke kommt.

Nach dieser Richtung lassen sich die gewonnenen Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß der Plattentod der Mikroben sich in hervorragendem Grade kundgeben kann, ohne daß die Granulabildung in diesem Zeitmoment besonders stark ausgeprägt zu sein braucht (Tabelle II, Gerinnungs- und defibriniertes Serum; Tabelle III, Gerinnungsserum), daß aber die Granulabildung in diesem Falle sich sehr bald einstellt. Ob dieser Plattentod der Mikroben gleichbedeutend mit »Mikrobentod« anzusetzen ist, oder ob es sich dabei nicht vielmehr nur um eine anfängliche Entwicklungshemmung der Mikroben ohne eigentlichen Mikrobentod handelt, kann aus den hier mitgeteilten Versuchen direkt nicht erschlossen werden. Da aber dieser letzteren Annahme doch eine große Wahrscheinlichkeit zukommt, so wird man zunächst nur sagen können, daß ein großer Teil der Mikroben im Serum ihre Entwicklungsfähigkeit auf der Agarplatte sehr bald einbüßt, ohne daß zunächst das morphologische Bild der Mikroben gegen die Norm eine durchgreifende Änderung erfahren muß, die aber kurze Zeit darauf in Form der Granulabildung sich einstellt. Eine sichere Entscheidung darüber, ob bei der Serumwirkung auf die Milzbrandbazillen der Mikrobentod an mehr oder minder zahlreichen Stäben sofort nach der Einsaat bei morphologisch noch intaktem Bakterienleib eintritt oder ob der Mikrobentod erst zur Zeit des Eintrittes der Granulabildung erfolgt ist, kann zunächst nicht gefällt werden, dagegen kann mit Sicherheit darauf hingewiesen werden, daß diese Granulabildung verhältnismäßig rasch zu stande kommt, daß vor der Ausbildung dieser Erscheinung zur vollen Höhe bereits gewisse Vorbereitungsstadien der Granulabildung nachweisbar sind, die noch genauer zu schildern sein werden, und daß die granulierten Bazillen gewiß als abgestorbene Formen angesprochen werden dürfen. Jedenfalls tritt der Bazillentod im aktiven Serum verhältnismäßig rasch ein, und die Frage, ob nicht auch bei morphologisch intaktem Aussehen ein Absterben der Stäbe im Serum erfolgen kann, hat von diesem Gesichtspunkt aus ein mehr nebensächliches Interesse. Ähnliche Erfahrungen über

Tabelle I.

7. Dezember 1903. Kaninchen 1470 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 5 Minuten	Nach 10 Minuten	Nach 20 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 9 Stunden
Gerinnungsserum								
6763 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	2118 Zahlreiche Bazillen fein- und grobgranuliert; viele normal gefärbt	0 Die meisten Bazillen fein- u. grobgranuliert; normale Stäbe nachweisbar	0 Wie vorausgehend	— —	0 Hochgradige Granulabild., nur vereinz. normale Stäbe nachweisbar	0 —	0 Hochgradige Granulabild., nur vereinz. normale Stäbe nachweisbar	0 —
Defibrinirtes Serum								
10718 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	7886 Nahezu alle Bazillen normal, manche zeigen angenagte, ungleichmäßige Ränder, beginnende Zerklüftung, partielle Granulabildung an vereinzelten Stäben	6374 Wie vorausgehend, Granulabildung etwas häufiger	5037 Grob- und feinkörnige Granulabildung reichlich vorhanden. Zahlreiche Stäbe normal gefärbt	2263 Wie vorausgehend	564 Hochgradige Granulabildung, normale Stäbe sind nur vereinzelt nachweisbar	293 —	167 Hochgradige Granulabildung, normale Stäbe sind nur vereinzelt nachweisbar	11305 —

Tabelle II.

12. Dezember 1903. Kaninchen 1810 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 5 Minuten	Nach 10 Minuten	Nach 20 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum							
7836	1649	3	0	0	0	0	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche Bazillen zeigen fein- und grobkörnige Granulabildung, viele nur Einkerbungen und Zerklüftungen. Normale Bazillen reichlich vorhanden	Wie vorausgehend, Granulabildung reichlicher	Hochgradige typische Granulabildung. Vereinzelte normale Bazillen	Wie vorausgehend	Wie vorausgehend	—	—
Defibriniertes Serum							
8429	7864	4109	67	41	0	0	26
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche Bazillen normal, viele zeigen Einkerbungen und angenagte Ränder, beginnende Zerklüftung	Wie vorausgehend; Zerklüftung und Brockenbildung bereits reichlich nachweisbar	Wie vorausgehend	Hochgradige feinkörnige Granulabildung, nur wenige normale Stäbe nachweisbar	Wie vorausgehend	—	—

Tabelle III.

21. März 1904. Kaninchen 1770 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 5 Minuten	Nach 10 Minuten	Nach 15 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum								
8794	59	41	64	327	358	483	218	36
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche Bazillen normal gefärbt, viele angenagt und zerklüftet; Granulabildung selten	Zahlreiche Bazillen zeigen feine und grobe Granulabildung. Normale Bazillen reichlich vorhanden	Wie vorausgehend	—	—	—	—	—
Defibriniertes Serum								
15839	16314	15708	13684	—	10340	8173	18729	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Alle Bazillen normal gefärbt, an einzelnen Stäben Einkerbungen und schwache Zerklüftung	Wie vorausgehend	Nahezu alle Bazillen normal, einige Stäbe zeigen deutliche Granulabildung	—	Überzahl der Bazillen normal; granulierte Bazillen selten	Wie vorausgehend	—	—

die Abtötung von Mikroben durch Pyocyanase haben auch Emmerich, Löw und Korschun[1] mitgeteilt und auf die Ähnlichkeit der Pyocyanasewirkung für das morphologische Verhalten der Mikroben mit der bakteriziden Alexinwirkung hingewiesen. Auch Nicolle[2] erwähnt, daß die Lysine die Bakterien töten können, ohne sie äußerlich zu verändern.

Die volle bakterizide Serumwirkung auf die eingesäten Mikroben ist eine ungemein rasche; bei der morphologischen Untersuchung der Mikroben kann festgestellt werden, daß gewisse, eben als Vorbereitungsstadien zur Granulabildung bezeichnete Veränderungen der Mikroben im unmittelbaren Anschluß an die Einsaat der Mikroben in das Serum sich ausbilden. Diese Vorbereitungsstadien lassen sich am besten innerhalb der ersten fünf Minuten nach der Einsaat der Mikroben in das Serum verfolgen, wobei jedoch die größere oder geringere Wirksamkeit des Serums an und für sich maßgebend ist.

In dem in der Regel schwächer und langsamer wirkenden defibrinierten Serum kann man oft nach 10 bis 15 Minuten nach der Einsaat zahlreiche solche Vorbereitungsstadien antreffen, doch kommen auch solche Sera vor, in denen bereits 5 bis 10 Minuten nach der Einsaat voll ausgebildete Granulabildung vorhanden ist, während im allgemeinen die Gerinnungssera solche Vorbereitungsstadien nur kürzere Zeit nach der Einsaat erkennen lassen. Im großen und ganzen herrschen hier je nach der Wirksamkeit des Serums und der Größe der Einsaat sowie wahrscheinlich auch nach individuellen Momenten der einzelnen Milzbrandstäbe selbst recht wechselnde Verhältnisse vor; man kann vielfach zu Zeiten, wo die größte Überzahl der eingesäten Mikroben bereits typische Granulabildung zeigt, noch einzelne im Vorbereitungsstadium befindliche Stäbe im gleichen Serum antreffen.

Diese sogenannten Vorbereitungsstadien der Granulabildung charakterisieren sich vor allem dadurch, daß die betreffenden Milzbrandstäbe ihre glatten, planparallelen Ränder entweder in ihrer ganzen Ausdehnung oder nur in einem Teile

[1] Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1902, Bd. 31, p. 10 f.

[2] Grundzüge der allgem. Mikrobiologie, Berlin, 1901, p. 167.

derselben verloren haben, sie sehen vielmehr wie angenagt und angefressen aus und zeigen mehr weniger deutliche Einkerbungen und Einschnürungen ihrer Begrenzungsflächen (Photogramm 6). Das ganze Bild erinnert in diesem Stadium an die bekannten Lantermann'schen Einschnürungen am degenerierenden peripheren Nerven. Außer diesen mehr regelmäßigen Einkerbungen und Einschnürungen kommen auch solche Bilder vor, bei denen mehr unregelmäßige Zacken und Klüfte an den Langseiten der Stäbe gesehen werden (Photogramm 7). Der Bakterienleib selbst erscheint in diesem Stadium in der Regel noch völlig homogen.

Andere Stäbe erwecken den Eindruck, als ob eine Verdrängung der färbbaren Bakteriensubstanz von den Schmalseiten der Begrenzungsflächen her erfolgt wäre, wodurch grobe, dabei aber homogene Brocken und Klumpen gebildet werden (Photogramme 7, 8), wobei aber die normale Gliederung der Stäbe immer noch kenntlich erscheint. Solche Bilder legen den Gedanken nahe, daß das die Bakteriensubstanz schädigende Agens aus dem Serum von der Verbindungsstelle der einzelnen Stäbe untereinander gegen den Bakterienleib einwirkt.

Manchmal kann auch schon in diesem Stadium der Eindruck einer unscharfen Körnelung des Bakterienleibes hervortreten, ohne daß es gelänge, die einzelnen Körner bei Verwendung der Mikrometerschraube gegeneinander abgrenzen zu können (Photogramm 9). Die ganze Oberfläche des Bakterienleibes erhält dadurch ein rauhes Aussehen, als ob sie mit einer feinen Nadel zerstochen wäre; ab und zu können auch in diesen Stadien bereits einzelne meist gröbere Granula distinkt erkannt werden (Photogramm 6).[1]

Diese scharfe Unterscheidung einzelner Stadien der Granulabildung ist, wie wohl nicht erst besonders betont zu werden braucht, ein Hilfsmittel der Beschreibung, das in den tatsächlichen Verhältnissen insofern begründet ist, als man in der Regel in den Anfangsstadien der Serumwirkung in der Überzahl der Mikroben andere Bilder, die eben beschriebenen Vorbereitungsstadien der Granulabildung, als in den späteren

[1] Bei der Wiedergabe der Photogramme sind leider manche Details verloren gegangen.

Stadien der Serumwirkung vorfindet, wo in den meisten Stäben bereits die voll entwickelte Granulierung vorhanden sein kann. Gerade diese Beobachtungen rechtfertigen die Bezeichnung eines Vorbereitungsstadiums der Granulabildung und gestatten den Schluß, daß die zur Granulabildung der Milzbrandstäbe im aktiven Serum führende Veränderung derselben sofort nach der Einsaat der Anthraxbazillen einsetzt und eine fortschreitende Umbildung derselben veranlaßt. Die hier angenommenen einzelnen Stadien der Granulabildung können aber, wie bereits erwähnt wurde, auch gemeinsam im gleichen Präparat vorhanden sein, wobei aber stets das eine oder das andere Stadium als das überwiegende wird bezeichnet werden können, und sie können auch durch Übergänge untereinander verbunden sein.

Die Kenntnis dieses Vorbereitungsstadiums der Granulabildung ist mithin nicht bloß in morphologischer Beziehung von Interesse, sondern wir müssen auf Grund derselben den Beginn der schädigenden Serumwirkung in die allererste Zeit der Berührung von aktivem Serum und Bazillen verlegen. Die Entwicklungsfähigkeit dieser Mikroben auf der Agarplatte dürfte höchstwahrscheinlich bereits zu einer Zeit geschädigt sein, wo die morphologischen Veränderungen des Bakterienleibes entweder noch gar nicht oder nur erst in ihren Vorbereitungsstadien kenntlich sind. Auch im strömenden Blute können die gleichen Vorbereitungsstadien wie im Blutserum nachgewiesen werden. Um eine kurze Bezeichnung für die in dieses Stadium einzureihenden Bilder zu haben, soll weiterhin von einer Prägranulation und von prägranulierten Mikroben die Rede sein.

Es sei bei dieser Gelegenheit noch auf ein weiteres morphologisches Verhalten der der Serumwirkung ausgesetzten Milzbrandbazillen hingewiesen, das die Aufmerksamkeit des Beobachters in Anspruch nimmt. Man bemerkt nämlich nahezu regelmäßig an den der Serumwirkung 15 bis 30 Minuten ausgesetzten Milzbrandstäben nach der oben angegebenen Färbungsmethode und Einschluß in Jodgummi sowohl um normale als auch um granulierte Stäbe herum eine farblose, meist streng abgegrenzte schmale Zone, welche nur als Ausdruck der Hüllenbildung um die Stäbe herum angesehen werden

kann, ein Bild, das man an Milzbrandbazillen, welche direkt vom Agar auf das Deckglas übertragen, hier angetrocknet und sonst in gleicher Weise behandelt werden, nicht oder höchstens nur andeutungsweise feststellen kann. Ein näherer Einblick in diese Hüllenbildung konnte aber durch die angeführte Methode nicht gewonnen werden, da die als Hülle angesprochene Schichte ungefärbt und daher nur schwach sichtbar war, und da diese Schichte in älteren Jodgummipräparaten überhaupt nicht mehr sichtbar ist.

Dagegen gelang es bei Befolgung der von Heim[1] angegebenen Methode (Färbung mit rotstichigem Methylenblau, Nochtblau, die ich meistens unter gelindem Erwärmen ausführte), eine deutliche rosa Färbung dieser nach Heim als Schleimhülle anzusprechenden Membranbildung zu erzielen; ich bin in der Lage, alle diesbezüglich von Heim gemachten Angaben im wesentlichen zu bestätigen. Es sei in methodischer Beziehung nur hervorgehoben, daß die Färbung dieser Hülle nur bei möglichst beschränkter Anwendung der Alkoholentfärbung, eventuell bei vollständiger Vermeidung derselben, gelingt, und daß die Granula in den Milzbrandstäben durch die Nochtfärbung (ohne Alkoholbehandlung) nur nach langer Serumeinwirkung (1 bis 2 Stunden) dargestellt werden können, wenn in den Stäben nur noch wenige (blau gefärbte) Körnchen und Pünktchen vorhanden sind. Nach $^1/_4$- bis $^1/_2$stündiger Serumwirkung gibt die Nochtfärbung allein (ohne Alkoholbehandlung) in den Milzbrandstäben wahrscheinlich infolge Überfärbung vielfach noch völlig homogene Blaufärbung, während nach der Alkoholbehandlung, eventuell nach der Gramfärbung die Granulabildung allerdings ohne gleichzeitige Hüllenfärbung deutlich erkannt werden kann. Auch Turró hat bereits hieher gehörige Angaben über Hüllenbildung bei Milzbrandbazillen gemacht.[2]

Man kann nun an entsprechend behandelten Milzbrandbazillen nach $^1/_4$- bis $^1/_2$stündiger Serumeinwirkung die rosa gefärbte Schleimschichte entweder als dünne, kontinuierliche,

[1] Archiv für Hygiene, 1901, Bd. 40, und Münchener mediz. Wochenschr., 1904, Nr. 10, p. 426.

[2] Zentralbl. für Bakter. etc. I. Orig., 1902, Bd. 72, p. 105 f.

wahrscheinlich aber gequollene Hülle um den blau gefärbten Stab herum erkennen, oder aber man sieht an den Stäben rosa gefärbte, miteinander nicht oder nicht deutlich zusammenhängende Anhängsel, die den Eindruck einer gequollenen und gesprengten oder zerrissenen Membran machen (Photogramm 10). Ich habe den Eindruck, daß die mehrfach in der Literatur vertretene Angabe über Quellungs- und Deformationserscheinungen an Milzbrandstäben im Blutserum und auch in andern sie schädigenden Medien hauptsächlich auf derartige, die Hüllenbildung betreffende Verhältnisse zurückzuführen sind.

Je länger die Serumeinwirkung auf die Milzbrandstäbe andauert, desto mehr verschwindet der (bei Nochtfärbung) sich blau färbende Anteil des Bazillenleibes, desto deutlicher tritt die der schädigenden Einwirkung widerstehende rosa Schleimschichte hervor, die oft ganz leer, manchmal zu unregelmäßigen Ballen und Haufen vereinigt erscheint, manchmal aber noch Reste von blau gefärbten Körnchen und Klümpchen enthält. Es sind das ganz die gleichen Bilder, die auch Heim gesehen und beschrieben hat. Gerade in solchen Präparaten findet man dann gelegentlich vereinzelte oder auch ganze Reihen von wohlerhaltenen Stäben, die mit einer dicken Schleimschichte umgeben sind (Photogramm 11), mitten unter ganz oder nahezu ganz leeren Schleimhüllen. Auch solche Bilder hat Heim gesehen und richtig beschrieben. Bezüglich der Deutung dieser Bilder schließe ich mich der von Heim gegebenen Auffassung an, daß die Schleimhülle einen gewissen Schutz vor der den Bazillenleib schädigenden Serumeinwirkung gewährt, daß aber in der Regel die Schädigung auch durch die Membranhülle sich geltend macht, die dabei quellen und mehr weniger deformiert oder lädiert werden kann.

Zur Stütze dieser Anschauung sei darauf hingewiesen, daß gerade jene Milzbrandstäbe, welche nach langer Serumwirkung noch keinerlei morphologische Veränderung ihres Leibes darbieten, eine sehr dicke und scheinbar zusammenhängende, nicht gesprengte Schleimschichte darbieten. Jedenfalls ist aber, wie auch Heim hervorhebt, die Schleimschichte der Milzbrandbazillen in der übergrößten Zahl der Fälle nicht

im stande, die schädigende Einwirkung des Kaninchenserums dauernd hintanzuhalten und keinesfalls wird man auf Grund dieser Befunde die Quellung der Hüllenmembran an den Milzbrandstäben als die alleinige und wesentliche durch das Serum bedingte Schädigung ansehen können.

Die früher aufgeworfene Frage, ob bezüglich des zeitlichen Zusammentreffens des Plattentodes und der morphologischen Veränderungen der Milzbrandbazillen im Gerinnungs- und im defibrinierten Kaninchenserum dieselben oder differente Verhältnisse vorliegen, ist durch die Tabellen I bis III zum Teile bereits beantwortet. Sie zeigen, daß der Plattentod der Anthraxbazillen im defibrinierten Serum im allgemeinen langsamer als im Gerinnungsserum eintritt, daß das völlige Verschwinden der Mikroben in dem ersteren Serum später als in dem letzteren erfolgt, daß gelegentlich die Bakterizidie im defibrinierten Serum nur schwach, jene im Gerinnungsserum deutlich entwickelt sein kann (Tabelle III)[1], und daß bezüglich der morphologischen Veränderungen der eingesäten Milzbrandbazillen in ihren zeitlichen Beziehungen zu den Verhältnissen des Plattentodes bei Berücksichtigung des hierüber im vorausgehenden bereits Erwähnten, die beiden Serumarten eine gute Übereinstimmung untereinander erkennen lassen; sie sind nur quantitativ, aber nicht qualitativ voneinander verschieden.

Es kommen aber auch Fälle vor, in denen Gerinnungs- und defibriniertes Serum derartige Differenzen nicht darbieten (Tabelle IV).

In diesem Falle (als Beispiel für viele) ist also das nach 24 Stunden gewonnene Gerinnungsserum und das vom geschlagenen Blute sofort abzentrifugierte defibrinierte Serum in ihrer bakteriziden Wirkung gegen Milzbrand vollständig gleichwertig, dagegen wirkt das defibrinierte, nach 24 Stunden abzentrifugierte Serum des gleichen Tieres wesentlich schwächer. Alle diese Sera waren hämoglobinfrei; sorgt man dafür, daß

---

[1] Auch Bail (Zentralbl. für Bakt. etc., I, 1900, Bd. 27, p. 16, Tabelle X) führt ein Kaninchen an, dessen defibriniertes Blut gegen Milzbrandbazillen unwirksam, dessen Gerinnungsserum jedoch stark wirksam war.

nach dem Schlagen des Blutes das Fibringerinnsel sofort vom defibrinierten Blute getrennt wird, so kann man dieses letztere vor dem Zentrifugieren meistens längere Zeit im Kühlen aufbewahren, ohne daß Hämoglobinübertritt in das Serum stattfindet.

Tabelle IV.

12. Jänner 1904. Kaninchen 1700 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 8 Stunden
Gerinnungsserum		
7321 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	55 Hochgradige feine und grobe Granulabildung; wenige normale Stäbe	2 —
Defibriniertes Serum (sofort abzentrifugiert)		
7371 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 Hochgradige feine und grobe Granulabildung; wenige normale Stäbe	4 —
Defibriniertes Serum (nach 24 Stunden abzentrifugiert)		
18716 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	8673 Stellenweise hochgradige feine und grobe Granulabildung; an zahlreichen Stellen des Präparats ist jedoch die Überzahl der Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —

Diese Versuchsanordnung sucht zu entscheiden, ob eine längere Berührung von Blutkörperchen und Blutflüssigkeit, wie sie bei der üblichen Darstellungsweise des Gerinnungsserums besteht, nicht eine stärkere bakteriolytische Wirksamkeit des

defibrinierten Serums veranlasse, und ob auf diese Weise nicht auch eine stärkere bakteriolytische Wirksamkeit des defibrinierten Serums zu erzielen sei, als sie in dem sofort abzentrifugierten defibrinierten Serum gegen Milzbrandbazillen in der

Tabelle V.

23. Dezember 1903. Kaninchen 2000 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden
Gerinnungsserum			
6317	28	0	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, wenig normale Stäbe	—	—
Defibriniertes Serum (sofort abzentrifugiert) hämoglobinfrei			
7481	2670	1200	15375
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Stäbe vorhanden	—	—
Defibriniertes Serum (nach 24 Stunden abzentrifugiert) hämoglobinfrei			
[illegible]	3712	2329	13669
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Stäbe vorhanden	—	—

Regel besteht. Nun sind allerdings solche Fälle, als deren [illegible] Tabelle IV aus den Versuchsprotokollen gewählt wurde, zur Entscheidung dieser Frage nicht geeignet, weil hier eben die [illegible] der Wirkung des defibrinierten Serums von vorn-

herein bereits eine sehr starke war, indessen steht doch eine Reihe hiehergehöriger Beobachtungen zur Verfügung, welche nach dieser Richtung einen Schluß gestattet. Als Beispiel hiefür sei auf Tabelle V verwiesen.

Es ist mir in keinem Falle gelungen, auch bei wechselnden Zeitverhältnissen der Berührung von Blutkörperchen und Blutflüssigkeit, die bakterizide Fähigkeit des defibrinierten Serums, falls sie nach sofortigem Abzentrifugieren sich schwach erwies, durch eine längere Berührungsdauer mit den körperlichen Elementen des Blutes zu steigern. Eine extravasale Zunahme der Alexin- oder Komplementwirkung konnte also auf diesem Wege nicht ermittelt werden. Es ist aber immerhin zu erwägen, daß eine solche Zunahme auf diese Weise überhaupt gar nicht zu erweisen ist, wenn, was ja nicht ausgeschlossen werden kann, durch das Schlagen des Blutes an und für sich bereits Stoffe aus den Körperchen in das Serum übertreten können, welche die bakteriolytische Wirkung zu hemmen oder doch zu beeinträchtigen vermögen.

Es wurde in Anlehnung an die Buchner'sche Angabe daran gedacht, daß das im defibrinierten Serum häufig vorhandene Hämoglobin zu diesen Stoffen gehöre, aber diese Vermutung ist gewiß nicht für alle Fälle zutreffend, da man gelegentlich hämoglobinfreie Gerinnungs- und hämoglobin-

Tabelle VI.

10. Jänner 1904. Kaninchen 1550 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 8 Stunden
Gerinnungsserum (hämoglobinfrei)		
18745 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	3 Hochgradige Granulabildung, viele Bazillen normal	0 —
Defibriniertes Serum (nach 12 Stunden abzentrifugiert) hämoglobinhaltig		
12018 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	5 Hochgradige Granulabildung; zahlreiche normale Bazillen	0 —

haltige Defibrinierungssera des gleichen Tieres antrifft, die in ihrer bakteriolytischen Wirkung keine wesentliche Abschwächung erkennen lassen (Tabelle VI), während anderseits auch ein hämoglobinfreies defibriniertes Serum in seiner bakteriolytischen Wirkung weit hinter einem hämoglobinhaltigen Serum des gleichen Tieres zurückstehen kann (Tabelle VII).

Tabelle VII.

13. März 1904. Kaninchen 1120 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach $^1/_4$ Stunde	Nach $^1/_2$ Stunde	Nach 1 St.	Nach 2 St.	Nach 5 St.	Nach 8 St.
Gerinnungsserum (hämoglobinhaltig)						
8376	9	11	14	1	1	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	Wie vorausgehend	—	—	—	—
Defibriniertes Serum (sofort abzentrifugiert) hämoglobinfrei						
10617	4739	5341	5642	1040	47	437
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche prägranulierte Bazillen, viele ganz normale	Zahlr. prägranul. und granulierte Bazillen. Viele normale	—	—	—	—

Mit Beziehung auf die früher bereits erwähnte Angabe Walker's wurde auch das Gerinnungsserum wechselnde Zeiten mit dem Blutkuchen in Berührung gelassen, ehe die bakteriolytische Wirkung des Serums geprüft wurde; aber auch in diesem Falle konnte niemals eine extravasale Steigerung dieser Wirkung nachgewiesen werden, dieselbe war vielmehr stets bereits in dem einstündigen Gerinnungsserum ebenso intensiv wie in dem 12stündigen (Tabelle VIII).

Alle diese und eine ganze Reihe analoger Beobachtungen haben immer wieder zu dem Ergebnisse geführt, daß eine extravasale Steigerung der bakteriolytischen Wirkung dabei nicht zu erweisen ist. Das einzige Ergebnis, das vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden könnte, nämlich die so häufig vorhandene bakteriolytische Differenz des Gerinnungs- und

Defibrinierungsserums (gegen Milzbrandbazillen) ist nach dieser Richtung hin nicht eindeutig, weil, wie bereits erwähnt wurde, die geringere Wirksamkeit des defibrinierten Serums auf der Anwesenheit von gewissen »Hemmungsstoffen« der Bakteriolyse beruhen kann, die aus den Erythrocyten stammen und

Tabelle VIII.

20. Jänner 1904. Kaninchen 1300 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 6 Stunden
Gerinnungsserum (einstündig) hämoglobinfrei		
15122	12	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung; zahlreiche normale Bazillen	—
Gerinnungsserum (12 stündig) hämoglobinfrei		
8712	0	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung; wenige normale Bazillen	—

durch das Schlagen des Blutes in das Serum übertreten. So wichtig daher auch der Nachweis der extravasalen Vermehrung der bakteriolytischen Wirkung im Normalserum für die Beurteilung der intravasalen Verhältnisse im strömenden Blute wäre, so kann der Beweis einer solchen Annahme vorläufig nicht als erbracht angesehen werden; die Frage bleibt vielmehr auch weiterhin noch offen. Für die Beurteilung der Granulabildung an den Milzbrandbazillen haben die mitgeteilten Beobachtungen am Gerinnungs- und Defibrinierungsserum aber gelehrt, daß tatsächlich eine ausreichende zeitliche Übereinstimmung mit der Erscheinung des sogenannten Plattentodes (Bakterizidie) besteht, um beide Erscheinungen in Parallele bringen zu können.

Zur weiteren Stütze dieser Auffassung wurde nun auch die Granulabildung der Milzbrandbazillen im inaktiven Kaninchenserum verfolgt.

Es ist bekannt und vielfach bestätigt,[1] daß Kaninchenserum bei kurzer Erwärmung auf 56 bis 60° C. seine bakterizide Fähigkeit gegen Milzbrandbazillen in der Regel, wenn auch geschwächt, beibehält und daß man behufs völliger Inaktivierung das Serum entweder mehrere Stunden auf 56° (Wilde)[2] oder $^1/_2$ Stunde auf 63° C. erwärmen muß (Bail). (Tabelle IX, X.)

Alle nach dieser Richtung angestellten Versuche ergaben übereinstimmend das Verschwinden der Granulabildung an den Milzbrandbazillen, sobald durch die entsprechende Inaktivierungstemperatur die bakterizide Wirkung des Serums (auf der Agarplatte) vernichtet worden war. Es besteht also auch hier ein guter Parallelismus zwischen Bakterizidie und der Granulabildung der Milzbrandbazillen im inaktiven Kaninchenserum. Dabei war es ganz gleichgültig, ob die vollständige Inaktivierung des Kaninchenserums gegen Milzbrandbazillen durch kurzes ($^1/_2$stündiges) Erwärmen auf 63° C. oder durch längeres Erwärmen (6 bis 8 Stunden) auf niedere Temperaturen (58 bis 60° C.) veranlaßt wurde. Es muß aber bemerkt werden, daß gelegentlich Kaninchensera vorkommen, bei denen auch diese letztere Art der Erwärmung nicht ein vollständiges Verschwinden der Bakterizidie und dann auch nicht der Granulabildung verursacht, während die $^1/_2$stündige Erwärmung auf 63° C. in der Regel zu diesem Ziele führt (Bail). Aber auch in den durch Erwärmen auf 63° C. vollständig inaktiven Seris (nach der Plattenmethode) können noch in einzelnen Fällen granulierte und prägranulierte Bazillen, wenn auch nur in geringer Zahl, nachgewiesen werden, worauf noch zurückzukommen sein wird. Anderseits kommen aber auch Kaninchensera, und zwar ausschließlich solche durch Defibrinierung des Blutes gewonnene vor, bei denen bereits kürzere oder längere Zeit einwirkende Temperaturen zwischen 58 bis 60° C.

---

[1] Vergl. Bail, Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 33, p. 343 f.

[2] Zeitschr. für Hyg. und Infekt. 1901, Bd. 37, p. 482.

genügen, um eine hochgradige Abschwächung, eventuell sogar vollständige Vernichtung der Bakterizidie und Granulabildung hervorzurufen (Tabelle X), wie es endlich auch Defibrinierungs-

Tabelle IX.

19. Dezember 1903. Kaninchen 1400 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden
Gerinnungsserum (aktiv)		
19735 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	2 Hochgradige Granulabildung, wenige Bazillen normal	0 —
Gerinnungsserum (1/2 Stunde, 56° C.)		
18565 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	3 —
Gerinnungsserum (1/2 Stunde, 63° C.)		
16740 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	40112 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —
Defibrinierungsserum (aktiv)		
24373 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	7 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	285 —
Defibrinierungsserum (1/2 Stunde, 56° C.)		
20014 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	2393 Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Bazillen	∞ —
Defibrinierungsserum (1/2 Stunde, 63° C.)		
15314 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	30109 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —

Tabelle X.

23. Dezember 1903. Kaninchen 2000 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden
Gerinnungsserum (aktiv)			
5317	28	0	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	—	—
Gerinnungsserum (1/2 Stunde, 56° C.)			
14567	12	0	1
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	—	—
Gerinnungsserum (1/2 Stunde, 63° C.)			
8724	15567	∞	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	—	—
Defibrinierungsserum (sofort abzentrifugiert, **aktiv**)			
7481	2670	1200	15375
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Bazillen	—	—
Defibrinierungsserum (sofort abzentrifugiert, 1/2 Stunde, 56° C.)			
8637	6830	37483	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Vereinzelte granulierte Bazillen, die Überzahl normal	—	—
Defibrinierungsserum (sofort abzentrifugiert, 1/2 Stunde, 63° C.)			
10017	14877	∞	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	—	—

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden
Defibrinierungsserum (nach 24 Stunden abzentrifugiert, aktiv)			
8354 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	3712 Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Bazillen	2329 —	13660 —
Defibrinierungsserum (nach 24 Stunden abzentrifugiert, $^1/_2$ Stunde, 56° C.)			
6793 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	1278 Zahlreiche granulierte Bazillen, die Überzahl normal	∞ —	∞ —
Defibrinierungsserum (nach 24 Stunden abzentrifugiert, $^1/_2$ Stunde, 63° C.)			
3768 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	4129 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —	∞ —

sera gibt, die sich auch bezüglich der erforderlichen Inaktivierungstemperatur nicht wesentlich vom Gerinnungsserum unterscheiden.

Es stehen diese Beobachtungen in guter Übereinstimmung mit der bereits früher begründeten Erfahrung, daß Bakterizidie und Granulabildung der Milzbrandbazillen im defibrinierten Kaninchenserum schwächer ausgeprägt sein können als im Gerinnungsserum und lassen zunächst eine weitergehende Schlußfolgerung nicht zu.

Es wurde ferner die zweifellos als Regel hervortretende Abschwächung der bakteriziden Wirkung durch längere Zeit einwirkende Temperaturen zwischen 58 bis 60° C., die vorwiegend am Defibrinierungsserum, manchmal aber auch am Gerinnungsserum nachweisbar ist, zum Studium der Frage verwendet, ob in derartig abgeschwächten Seris auch irgendwelche Änderungen der Granulabildung auftreten, wobei namentlich

berücksichtigt wurde, ob infolge der Abschwächung gewisse der früher erwähnten verschiedenen Formen der Granulabildung in Wegfall kommen, beziehungsweise andere vorwiegend in Erscheinung treten.

Es kann in dieser Beziehung kurz gesagt werden, daß ein solcher Einfluß mit Sicherheit nicht konstatiert werden konnte, wenn auch in einzelnen Beobachtungen der Eindruck hervortrat, daß im abgeschwächten Serum die grobkörnige Form der Granulabildung häufiger als die feinkörnige nachzuweisen war. Zweifellos kommen aber anderseits abgeschwächte Sera vor, in denen an den Milzbrandstäben alle Formen der Granulabildung nebeneinander vorhanden sein können; eine Abschätzung der Mengenverhältnisse dieser einzelnen Formen wurde als allzu unsicher nicht vorgenommen.

Dagegen ist es zweifellos, daß im abgeschwächten Serum die Menge der granulierten Bazillen überhaupt eine mehr weniger deutliche Abnahme zeigt gegenüber dem aktiven Serum. Die quantitativen Differenzen können hiebei so hervorstechende sein, daß eine direkte Vergleichung der beiderseitigen Präparate nach dieser Richtung hin völlig genügt, in andern Fällen, namentlich wenn die Granulabildung auch im aktiven Serum nicht besonders hochgradig war, ist allerdings durch eine derartige Vergleichung allein ein sicheres Urteil nicht zu gewinnen. Es schien vorderhand nicht geboten, diese quantitativen Differenzen durch Ausarbeitung besonderer Zählungsmethoden näher zu verfolgen. Auch bei dem gegenwärtigen Stande der Frage dürfte man sich wohl mit größter Wahrscheinlichkeit dahin aussprechen dürfen, daß die verschiedenen morphologischen Formen der Granulabildung im Kaninchenserum, woran man ja denken könnte, nicht durch verschiedene Komplemente, oder verschiedene Komplementanteile, in demselben veranlaßt werden, so daß gewisse Formen der Granulabildung etwa nur bei Einwirkung des nicht erwärmten Serum, andere nur bei Einwirkung des kurze Zeit auf 56 bis 60° C. erwärmten Serum hervortreten würden, da auch im abgeschwächten Serum, das doch gewiß nur noch einen Teil der Komplementwirkung besitzt, sämtliche Formen der Granulabildung wie im normalen, aktiven Serum vorhanden sein können.

Es haben mithin diese Beobachtungen keinen sicheren Anhaltspunkt für die Annahme verschiedener, bei der Granulabildung der Milzbrandbazillen in Betracht kommender, durch Wärmewirkung zu beeinflussender Komplementanteile geliefert.

Außer durch Temperatureinflüsse wurde die Inaktivierung des Serums auch durch Salzzusätze vorgenommen und in dieser Beziehung mit Rücksicht auf die Herstellung entsprechender inaktiver Plasmen namentlich der Zusatz von schwefelsaurer Magnesia und von Kochsalz näher verfolgt, von welchen die Aufhebung der bakteriziden Wirkung im Kaninchenserum gegen Milzbrandbazillen bereits anderweitig geprüft und nachgewiesen wurde. Die Aufhebung der bakteriziden Serumwirkung durch $2\,^0/_0$ Magnesiumsulfat wurde bereits von Nissen[1] und von Finckh[2] erkannt, die Aufhebung der bakteriziden Serumwirkung gegen Milzbrand durch Kochsalzzusatz wurde von v. Lingelsheim[3] näher verfolgt.

Die Frage der Vernichtung der Bakterizidie im Kaninchenserum und Plasma gegen Typhusbazillen durch Magnesiumsulfat wurde bereits an einer andern Stelle genauer erörtert[4] und gezeigt, daß bei einem Salzgehalte von zirka $2\cdot3\,^0/_0$ sowohl im Serum als im Magnesiumsulfatplasma beim Kaninchen die Bakterizidie aufgehoben ist, und nachträgliche Gerinnungen des geimpften Salzplasmas im Thermostaten nicht mehr zu stande kommen. Weitere Untersuchungen über diesen Punkt, auf die hier im einzelnen nicht eingegangen werden soll, haben ergeben, daß man den gleichen Effekt auch für den Milzbrandbazillus bei einem Gehalte von $1\cdot75\,^0/_0$ $MgSO_4$ im Serum und im Plasma erzielen kann.[5] Es wurde zu diesem Zwecke stets

---

[1] Zeitschr. für Hygiene und Infekt., 1889, Bd. VI, p. 503.

[2] Aufhebung der sogenannten bakteriziden Wirkung des Blutserums durch Zusatz von Nährstoffen. Inaug.-Diss. Tübingen, 1902.

[3] Zeitschr. für Hygiene und Infekt., 1901, Bd. 37, p. 153.

[4] Zeitschr. für Heilkunde, 1903, Bd. 24. Abt. für inn. Med., p. 236 f.

[5] Bezüglich der näheren Begründung dieses Wertes sowie der Ausschließung osmotischer Störungen für die untersuchten Mikroben durch denselben sei auf die Arbeit von C. Schwarz, Über das Verschwinden von Mikroorganismen aus dem strömenden Blute, Zeitschrift für Heilkunde, 1905, Abt. f. Int. Med., verwiesen.

ein Teil einer 7prozentigen Lösung von Magnesiumsulfat mit drei Teilen Serum vermengt, eventuell in einem Teile dieser Salzlösung drei Teile Blut direkt aus der Carotis des Tieres aufgefangen, und aus der letzteren Mischung in der üblichen Weise durch kurze und rasche Zentrifugierung das Salzplasma her-

Tabelle XI.

11. November 1903. Kaninchen 780 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach $1^1/_4$ Stunden	Nach 9 Stunden
Gerinnungsserum		
6743 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	198 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	0 —
Gerinnungsserum + $MgSO_4$ 7% (3 : 1)		
8491 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	16714 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —
Gerinnungsserum + NaCl 0·9% (3 : 1)		
6694 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	387 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	29 —

gestellt, wobei es für die Feststellung der Bakterizidie und Granulabildung in diesem Plasma durchaus nicht nötig erscheint, dasselbe durch protrahierte Zentrifugierung von den reichlich im Salzplasma enthaltenen Blutplättchen zu befreien. Nach der Vermengung von Blut und Salzlösung genügt es vielmehr bei

Tabelle XII.

2. Dezember 1903. Kaninchen 1500 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 9 Stunden
Defibrinierungsserum		
12348 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	86 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	377 —
Defibrinierungsserum + $MgSO_4$ 7% (3:1)		
11392 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	12718 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —
Defibrinierungsserum + NaCl 0·9% (3:1)		
8326 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	165 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	24 —

Tabelle XIII.

19. Februar 1904. Kaninchen 1500 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 6 Stunden
Gerinnungsserum		
12193 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	79 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	1212 —
Magnesiumplasma (1:3)		
12336 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	28109 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —

entsprechend raschem Gang der Zentrifuge nur 5 bis 7 Minuten zu zentrifugieren, worauf dann sofort eine genügende Schichte eines nahezu erythrocytenfreien, aber leukocytenhaltigen und an Blutplättchen sehr reichen Salzplasmas abgehoben werden kann, das weder spontan noch nach erfolgter Impfung mit Milzbrandbazillen im Wärmeschrank bei 37° C. gerinnt und daher für die folgenden Versuche verwendet werden kann. Salzserum und Salzplasma wurden einesteils zu Plattenversuchen, andernteils zur Feststellung der Granulabildung des Milzbrandbazillus in der bereits erwähnten Weise verwendet; die Anwesenheit von Blutplättchen und Leukocyten im Salzplasma hindert die Beobachtung der Granulabildung in keinerlei Weise, auch wenn sie in großen Mengen im schließlichen Zentrifugat enthalten sind, da sie bei Anstellung der Gramfärbung vollständig entfärbt werden können. Dagegen ist aus später anzuführenden Gründen Gewicht darauf zu legen, daß das Salzplasma möglichst erythrocytenfrei zu den Beobachtungen über Granulabildung verwendet werde (Tab. XI, XII, XIII).

Es geht also auch in diesen Beispielen, die wiederholt bestätigt werden konnten, das Verschwinden der Bakterizidie auf der Platte und der Verlust der Granulabildung unter dem Einflusse der schwefelsauren Magnesia parallel, eine Ausnahme dieses Verhaltens wurde nicht beobachtet. Wohl aber kam es in einzelnen Fällen vor, daß im Magnesiumplasma oder -Serum auf der Platte unbeschränktes Wachstum der Bazillen zum Ausdrucke kam, während bei der morphologischen Untersuchung noch vereinzelte, in Granulabildung begriffene Stäbe, eventuell einzelne scheinbar gequollene Bazillen nachweisbar waren. Diese Erscheinung, die in analoger Weise auch bei der Inaktivierung durch Wärme konstatiert wurde, kann wohl kaum anders als dahin gedeutet werden, daß, wenn nur vereinzelte Bazillen in Granulabildung infolge Komplementwirkung begriffen sind, der zahlenmäßige Ausdruck einer Beeinträchtigung des Bazillenwachstums auf der Platte fehlen kann. Diese Differenz macht sich aber nur bei quantitativ geringgradiger Granulabildung geltend und insofern darf auch diese als die schärfere Probe der Komplementwirkung gegenüber der Plattenmethode angesprochen werden.



Bezüglich der Ursache der Vernichtung der Serumbakterizidie durch schwefelsaure Magnesia habe ich bereits bei einer andern Gelegenheit[1] einige Beobachtungen, die sich allerdings auf den Typhusbazillus beziehen, mitgeteilt. Da damals nach protrahierter Dialyse des Salzserums gegen 1% Kochsalzlösung die bakterizide Serumwirkung nicht wieder zu Tage trat, so wurde die Möglichkeit der Alexinvernichtung durch das Salz in Erwägung gezogen, wobei aber immerhin darauf hingewiesen werden muß, daß in dem einen der mitgeteilten Versuche (Tabelle XIV, p. 246) nach protrahierter Dialyse eine geringe Bakterizidie wieder zum Vorschein kommt.

In analoger Weise wurde auch diesmal die Vernichtung der Bakterizidie und Granulabildung des Milzbrandbazillus im Salzserum in einem Falle geprüft, wobei allerdings die protrahierte Dialyse gegen destilliertes Wasser vorgenommen wurde, bis dieses keine Reaktion auf Schwefelsäure mehr gab.

Zu diesem in der Tabelle XIV wiedergegebenen Versuch ist zu bemerken, daß das Serumdialysat nach fünf Tagen trüb und von ganz schwach alkalischer Reaktion war. Durch Zusatz von zwei Tropfen einprozentiger Natronlauge (zu 2 cm^3 Dialysat) trat Klärung bei etwas stärkerer alkalischer Reaktion auf. Eine gleich große und ebenso behandelte Portion des Dialysates wurde durch Zusatz von Kochsalz auf 1% Salzgehalt gebracht und dann zum Plattenversuch und zum Nachweise der Granulabildung verwendet (unterste Reihe der Tabelle XIV), während ein anderer Teil des geklärten und alkalisierten Dialysates ohne Salzzusatz zu den gleichen Versuchen benützt wurde (vorletzte Reihe der Tabelle XIV).

Es zeigt sich, daß in dem Dialysate nach Kochsalzzugabe Bakterizidie und Granulabildung wiedererscheint, während die Milzbrandbazillen in dem salzfreien oder doch äußerst salzarmen Dialysate (vorletzte Reihe der Tabelle XIV) wahrscheinlich infolge dieses Salzmangels ohne Granulabildung langsam zu Grunde gehen. Die $^1/_2$stündige Erwärmung des dialysierten Serum auf 63° C. führte eine neuerliche Trübung desselben

[1] Zeitschr. für Heilkunde, Abt. für inn. Med., 1903, Bd. 24, p. 244 f.

herbei, weshalb eine weitere Prüfung nicht vorgenommen wurde.

Die bisher vorliegenden Beobachtungen erscheinen mithin zur Beantwortung der Frage über die Ursache der durch $MgSO_4$ bewirkten Inaktivierung des Kaninchenserums noch nicht ausreichend, und es werden auch erst weitere Versuche zu entscheiden haben, wie das differente Verhalten des dia-

Tabelle XIV.

28. Jänner 1904. Kaninchen 1320 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum		
12819 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	25 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	0 —
Gerinnungsserum + $MgSO_4$ 7% (3 : 1)		
10508 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	14619 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —
Gerinnungsserum + $MgSO_4$ 7% (3 : 1) 5 Tage dialysiert, ohne NaCl-Zusatz zum Dialysat		
14646 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	15712 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 —
Gerinnungsserum + $MgSO_4$ 7% (3 : 1) 5 Tage dialysiert, mit NaCl-Zusatz zum Dialysat		
15473 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	0 —

lysierten Salzserums gegen den Typhusbazillus und gegen den Milzbrandbazillus zu deuten ist.

Bezüglich der Inaktivierung des Kaninchenserums durch höher konzentrierte Kochsalzlösung (5%) kann ich die Angabe von v. Lingelsheim[1] bestätigen, daß nach

Tabelle XV.

10. März 1904. Kaninchen 1520 *g*. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 7 Stunden
Defibriniertes Serum		
10317 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	15 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	49 —
Defibriniertes Serum + 5% NaCl		
7543 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	13861 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	28745 —
Defibriniertes Serum (1/2 Stunde, 63° C.)		
9635 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	18192 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	∞ —

einem Zusatze von 5% Kochsalz die bakterizide Wirkung gegen Milzbrandbazillen aufgehoben ist, die Granulabildung kommt dann an diesen Bazillen gleichfalls nicht mehr oder allenfalls nur noch an wenigen Exemplaren zu stande. Es muß aber bemerkt werden, daß ein unbeschränktes Wachstum der Milzbrandbazillen in dem hochkonzentrierten Kochsalzserum nicht stattfindet, wie eine Vergleichung mit dem durch Wärme inaktivierten Serum ergibt (Tabelle XV); in einzelnen Fällen

[1] A. a. O., p. 153 f.

kann die Vermehrung in dem Kochsalzserum ganz fehlen, eventuell sogar eine wenn auch nur geringgradige Verminderung der eingesäten Milzbrandbazillen zu stande kommen. Im Kochsalzserum ist also zwar die bakterizide Wirkung und die Granulabildung gegen Milzbrand aufgehoben, aber es müssen in demselben doch noch anderweitige Entwicklungshemmungen bestehen, deren Feststellung nicht weiter verfolgt wurde.

Zur Herstellung eines ungerinnbaren Plasmas wurden die höher konzentrierten Kochsalzlösungen nicht verwendet, da frühere Erfahrungen[1] gezeigt hatten, daß in solchen Plasmen starke Hämolyse zu stande kommt, während minder konzentrierte Kochsalzplasmen zu nachträglichen Gerinnungen bei höherer Temperatur neigen.

Was nun die Aufhebung der Bakterizidie im Kaninchenserum (gegen Milzbrand) unter dem Einflusse geänderter Reaktion anbelangt, so stimmen meine diesbezüglichen Beobachtungen mit den hierüber bereits vorliegenden Angaben von Hegeler[2] und von v. Lingelsheim[3] gut überein, wonach geringer Säurezusatz ($C_2H_4O_2$) zum Serum die bakterizide Wirkung nicht schädigt, während stärkerer Zusatz (0·1 bis 0·2% $C_2H_4O_2$) bis zur deutlich sauren Reaktion dieselbe aufhebt. Dabei wurde auch hier neuerdings festgestellt, daß bei Aufhebung der Bakterizidie infolge genügenden Säurezusatzes keine Granulabildung an den betreffenden Milzbrandbazillen zu konstatieren war, somit auch hier ein guter Parallelismus zwischen beiden Erscheinungen besteht.

Wurde jedoch eine starke Essigsäure (1%) bis zur stark sauren Reaktion (zwei bis drei Tropfen für 2 *cm*³ Serum) dem Serum hinzugefügt, so konnte auf der Platte meist schon von der vierten Stunde nach der Einsaat angefangen eine vollständige und dauernde Vernichtung der Milzbrandbazillen konstatiert werden, während zu keiner Zeit der Beobachtung (erste bis siebente Stunde) Granulabildung nachweisbar war (Tabelle XVI).

---

[1] Zeitschr. für Heilkunde, Abt. für inn. Med., 1903, Bd. 24, p. 248.
[2] Archiv für Hygiene, 1901, Bd. 40, p. 375.
[3] A. a. O., p. 158 f.

Tabelle XVI.

11. März 1903. Kaninchen 1520 g. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum			
10012 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	14 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	0 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	0 —
Gerinnungsserum + 1% Essigsäure			
15704 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	1618 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt, Überimpfung erfolglos	0 Wie vorausgehend

Dieser Widerspruch mit den vorausgehenden Befunden klärte sich dahin auf, daß in dem stark sauren Serum eine vollständige Abtötung der Milzbrandbazillen offenbar durch die Säure selbst bedingt wird, welche höchstwahrscheinlich von vornherein zu einer Vernichtung der Komplementwirkung Veranlassung gibt. Es zeigte sich nämlich, daß, wenn in dem stark sauren Serum vollständiger Plattentod eingetreten war, eine Überimpfung aus demselben auf Bouillon (oder einen andern Nährboden) vollständig erfolglos blieb, während bekanntlich bei der Überimpfung auch aus stark aktivem Serum in der Regel stets eine neue Kultur aufgeht, da selbst bei starker Komplementwirkung immer einzelne Milzbrandstäbe ungeschädigt angetroffen werden.

Es weisen also diese Beobachtungen ähnlich wie die Erfahrungen am dialysierten Magnesiumserum (Tabelle XIV) ohne Salzzusatz darauf hin, daß es auch einen Milzbrandbazillentod ohne Granulabildung gibt, wobei aber Komplementwirkung wahrscheinlich nicht in Betracht kommt, worauf im folgenden noch mehrfach zurückzukommen sein wird.

Alle bis jetzt mitgeteilten Versuche sprechen zu Gunsten der Auffassung, daß Bakterizidie im aktiven Kaninchenserum und Granulabildung der Milzbrandbazillen in demselben miteinander parallel verlaufen und in ursächlicher Abhängigkeit voneinander stehen; selbst die Ausnahme, die im stark sauren Kaninchenserum aufgedeckt wurde, ist geeignet, die Regel zu stützen, da hiebei eine Abtötung der Milzbrandbazillen aus anderer Ursache, als sie im aktiven Serum wirkt, in Betracht kommen dürfte.

Die Beziehung zwischen Bakterizidie und Granulabildung der Milzbrandbazillen wurde nun noch in andern Arten von Blutserum geprüft, wobei namentlich das nach v. Behring[1] gegen Milzbrandbazillen besonders wirksame Rattenserum sowie die nach Bail und Pettersson[2] gegen Milzbrand minder wirksamen, eventuell unwirksamen Sera vom Hund, Meerschweinchen, Rind und Huhn berücksichtigt wurden, wozu noch die Prüfung des Katzenserums (in einem Falle) hinzukam.

Das Gerinnungsserum der weißen Ratte verhielt sich im wesentlichen bezüglich Bakterizidie und Granulabildung wie das Kaninchenserum. Im vereinigten Gerinnungsserum zweier Ratten konnte bereits 10 Minuten nach der Einsaat hochgradige Granulabildung von der gleichen Beschaffenheit wie im Kaninchenserum konstatiert werden; die Bakterizidie auf der Platte trat in sehr hohem Grade hervor; in dem durch $^1/_2$ stündige Erwärmung auf 60 bis 62° C. inaktivierten Rattenserum war die Bakterizidie und Granulabildung vernichtet (Tabelle XVII).

Es sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, daß Pirenne[3] die bakterizide Wirkung des normalen Rattenserums

---

[1] Zentralbl. für klin. Med., 1888, p. 681 f. und Zeitschr. für Hygiene, 1889, Bd. VI, p. 117 f.

[2] Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 33, p. 756 ff.

[3] Ebendaselbst, 1904, Bd. 36, p. 388 f., 723 f.

überhaupt nicht auf Alexinwirkung, sondern auf eine zufällige Beimengung zurückgeführt hat, die, in Übereinstimmung mit v. Behring, als ein wahrscheinlich basischer Körper angesprochen wird. Indessen können wohl die von Pirenne für seine Auffassung angeführten Gründe nur dann als beweisend angesehen werden, wenn man die von Pirenne akzeptierte Annahme von der einheitlichen Natur des Alexins

Tabelle XVII.

5. Dezember 1903. Weiße Ratte. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1/2 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum zweier Ratten			
12327 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	0 Hochgradige Granulabildung, normale Bazillen äußerst selten	0 —	0 —
Gerinnungsserum zweier Ratten (1/2 Stunde, 60° C.)[1]			
14364 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	14570 Wie vorausgehend	28683 Wie vorausgehend	∞ —

teilt, ein Standpunkt, der wohl mannigfache Anfechtungen zuläßt. Eine derartige Unterscheidung des »Alexins«, wie sie von Pirenne vorgenommen wird, kann selbst für das von ihm näher studierte Rattenserum kaum als erwiesen angesehen werden. Im übrigen muß an dieser Stelle besonderer Nachdruck auf die Identität der durch Kaninchen- und Rattenserum hervorgerufenen Granulabildung sowie der analogen Erscheinung am Rinder- und Katzenserum gelegt werden, deren bakterizide Wirkungen untereinander doch mancherlei nicht unwesentliche Differenzen erkennen lassen.

[1] Vergl. Bail und Pettersson, Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 34, p. 167 ff.

Tabelle XVIII.

4. Juli 1903. Hund 12 *kg*. B. anthrac. Kaninchen 730 *g*.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden
Hundeserum (Gerinnung)			
22618 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	21727 Wie vorausgehend	26810 —	∞ —
Kaninchenserum (Gerinnung)			
25678 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	84 Hochgradige Granulabildung, normale Bazillen stellenweise reichlich	152 —	716 —
2 cm^3 **Hundeserum** + 0·2 cm^3 **Kaninchenserum**			
26867 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	10517 Granulabildung sehr deutlich; viele normale Bazillen	27109 —	∞ —
2 cm^3 **Hundeserum** + 0·5 cm^3 **Kaninchenserum**			
24652 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	15 Hochgradige Granulabildung, wenige normale Bazillen	6 —	32 —
2 cm^3 **Hundeserum** + 0·5 cm^3 **Kaninchenserum** (1/2 Stunde, 63° C.)			
30704 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	28629 Wie vorausgehend	∞ —	∞ —

Das Gerinnungsserum des Hundes (Tabelle XVIII) — am defibrinierten Serum des gleichen Hundes wurden die gleichen Befunde erhoben — verhält sich in Übereinstimmung mit den hierüber bereits bekannten Erfahrungen inaktiv gegen Milzbrandbazillen, die Granulabildung derselben kommt in diesem Serum entweder gar nicht oder nur an wenigen Milzbrandstäben zustande; man wird also einen sehr geringen Grad der Komplementwirkung, der aber bei der üblichen Plattenmethode gar nicht zum Ausdrucke kommt, auch für das Hundeserum gegen Milzbrandbazillen annehmen dürfen. Auch das eine halbe Stunde auf 63° C. erhitzte Hundeserum läßt noch an einzelnen Milzbrandstäben Granulabildung erkennen, während bei der üblichen Plattenmethode eine bakterizide Wirkung überhaupt nicht ersichtlich ist. Erst das eine Stunde auf 63° C. erwärmte Hundeserum läßt auch die letzten Andeutungen der Granulabildung an Milzbrandbazillen vermissen.

Nach der von Bail und Pettersson[1] angegebenen Methode kann man aber dem an und für sich unwirksamen Hundeserum durch geringe Mengen beigefügten aktiven Kaninchenserums einen hohen Grad von Bakterizidie gegen Milzbrandbazillen verleihen und in einem solchen Serumgemenge kommt auch sehr intensive Granulabildung in der typischen Weise zu stande. (Tab. XVIII.)

Bei vier Meerschweinchen verschiedenen Alters wurde das Gerinnungsserum gesondert geprüft; in drei Fällen war im frischen Serum unbeschränktes Wachstum der Milzbrandbazillen auf der Platte bei ganz minimaler Granulabildung im mikroskopischen Bilde vorhanden, in einem Falle war ein geringer Grad von Bakterizidie auf der Platte nachweisbar (von 12.886 auf 8567 Kolonien nach 7 Stunden), die Granulabildung war auch in diesem Falle nur schwach, immerhin aber etwas stärker als in den drei andern Fällen entwickelt. Diese Erfahrungen bezüglich der Bakterizidie des Meerschweinchenserums gegen Anthraxbazillen stimmen mit jenen von Bail und Pettersson völlig überein. Die Granulabildung verhält

[1] A. a. O., I. Orig., Bd. 33, p. 343 f. und 613 f.

sich auch in diesem Serum konform den beim Kaninchenserum gemachten Befunden.

Rinderserum wurde in einem Falle auf Bakterizidie und Granulabildung untersucht. Es erwies sich unmittelbar nach seiner Herstellung schwach bakterizid und mäßig granulabildend; gleichzeitig stellte sich in dem mit Milzbrand geimpften Serum schon nach kurzer Zeit deutliche Flockenbildung ein, welche eine sichere Beurteilung der auf der Platte zu Tage getretenen Bakterizidie nicht gestattete. Schon am zweiten Tage nach der Herstellung hatte das im Dunkeln und Kühlen aufbewahrte Rinderserum seine Bakterizidie gegen Milzbrand (bei großer und kleiner Einsaat) einschließlich der Flockenbildung verloren und ebenso war die Granulabildung jetzt bis auf minimale Reste verschwunden (Tabelle XIX).

Tabelle XIX.

13. Dezember 1903. Rind. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Rinderserum (unmittelbar nach Herstellung)			
8443	2365	15761	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Geringe Granulabildung, zahlreiche normale Bazillen	—	—
Rinderserum (2 Tage nach der Herstellung)			
7655	5317	12627	∞
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Nahezu alle Bazillen normal, wenige granuliert	—	—
Rinderserum ([illegible] Tage nach der Herstellung)			
[illegible]	88	[illegible]	[illegible]
[illegible]	Nahezu alle Bazillen [illegible]	-	—

Am Hühnerserum wurde nur in einem Falle fehlende Bakterizidie und fehlende Granulabildung im Defibrinierungsserum festgestellt. Es stehen diese Beobachtungen am Rinder- und Hühnerserum in Übereinstimmung mit der Angabe von Bail und Pettersson, daß auch diese beiden Serumarten zu den für Milzbrand wenig oder gar nicht wirksamen gehören.

Tabelle XX.

2. Dezember 1903. Katze. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
Gerinnungsserum (am 2. Dezember 1903)			
14318 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	1135 Hochgradige Granulabildung, zahlreiche normale Bazillen	0 —	640 —
Defibrinierungsserum (am 2. Dezember 1903)			
8464 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	9771 Nahezu alle Bazillen normal, vereinzelte Bazillen mit Granulis	9312 —	18693 —
Gerinnungsserum (am 4. Dezember 1903)			
14472 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	15714 Wie vorausgehend	32884 —	∞ —
Defibrinierungsserum (am 4. Dezember 1903)			
14336 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	14862 Wie vorausgehend	20830 —	∞ —

Das Katzenserum — das Tier war ohne Narkose entblutet worden — verhielt sich in einem Versuche (Tabelle XX) in gewisser Beziehung wie das Rinderserum, nur waren bei der Katze die Erscheinungen viel deutlicher ausgeprägt. Das Gerinnungsserum zeigte 24 Stunden nach der Entblutung deutliche Bakterizidie und Granulabildung; das Defibrinierungsserum, das unmittelbar nach der Entblutung (am 1. Dezember 1903) hergestellt, sofort von den Blutkörperchen abzentrifugiert und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt worden war, zeigte jedoch um diese Zeit keine Bakterizidie, und Granulabildung nur an ganz vereinzelten Stäben. Es war mithin die geringe bakteriolytische Wirkung des Defibrinierungsserums gegenüber dem Gerinnungsserum des gleichen Tieres hier sehr deutlich ausgeprägt, eine Erscheinung, der wir auch beim Kaninchen gar nicht so selten begegnet sind. Nachdem das Gerinnungsserum der Katze zwei Tage bei niederer Temperatur und vor Licht geschützt im Eisschranke gestanden hatte, war auch dessen bakteriolytische Wirkung vollständig verschwunden (analog wie beim Rinderserum, Tabelle XIX), während Kaninchenserum, unter analogen Verhältnissen aufbewahrt, stets acht bis zehn Tage und darüber seine bakteriolytische Wirkung in absteigendem Grade beibehält. Versuche über die Inaktivierungstemperatur des noch wirksamen Katzenserums (unmittelbar nach seiner Herstellung) wurden leider nicht angestellt, immerhin darf aber auch auf Grund der vorliegenden Beobachtungen das Katzenserum zu den gegen Milzbrand schwach und schlecht wirksamen Seris gerechnet werden.

Es sind also auch diese Untersuchungen an den gegen Milzbrandbazillen schlecht wirksamen Seris geeignet, die am Kaninchenserum gewonnene Annahme von der engen Beziehung zwischen Bakterizidie und Granulabildung wesentlich zu stützen.

b) Das Auftreten von Bakterizidie und Granulabildung der Milzbrandbazillen in andern Medien.

Nachdem nunmehr der Beweis erbracht war, daß im Kaninchenserum tatsächlich eine enge Beziehung zwischen Bakterizidie und Granulabildung der Milzbrandbazillen besteht,

und daß daher auch aus dem Parallelismus beider Erscheinungen auf einen ursächlichen Zusammenhang derselben geschlossen werden dürfe, mußte die weitere Frage geprüft werden, ob die Granulabildung der Milzbrandbazillen auch in andern Medien zu stande kommt, in denen ein Absterben der Bazillen erfolgt, oder ob sie nur im aktiven Serum auftritt. Nur in dem letzteren Falle würde die Annahme, daß die Granulabildung als Komplementwirkung des Serums aufzufassen ist, eine wesentliche Stütze erhalten.

Eine solche Prüfung erschien um so dringender geboten, als ja gerade für Milzbrandbazillen zahlreiche Angaben über das Absterben derselben in Salzlösungen und das gelegentliche Auftreten von Körner- und Körnchenbildungen in diesen Bazillen vorliegen.

Baumgarten[1] hatte bereits im Jahre 1888, gestützt auf eine Arbeit seines Schülers Braem, über die Absterbeerscheinungen pathogener Bakterien im destillierten Wasser der Anschauung Ausdruck gegeben, daß Milzbrandbazillen im destillierten Wasser im wesentlichen denselben Degenerations- und Absterbeprozessen verfallen wie im Körper immuner Tiere (Frösche, Tauben), woraus geschlossen wird, »daß der Untergang pathogener Bakterien im lebenden Körper von gegen diese Bakterien immunen Tieren wesentlich ein Tod aus Nahrungsmangel ist.« Braem[2] beschreibt diese Degenerationserscheinungen in eingehender Weise als vakuoläre Degeneration, Bildung von Körnern, Schollen und Klumpen im Bakterienleibe sowie Formveränderungen. Alle diese Degenerationserscheinungen im Wasser treten verhältnismäßig langsam ein (2. bis 16. Tag) und werden von Braem mit den von Petruschky[3] und von Nuttall[4] beschriebenen Veränderungen der extrazellulären Milzbrandbazillen im Froschkörper identifiziert.[5]

---

[1] Zentralbl. für klin. Med., 1888, p. 516.

[2] Ziegler's Beiträge zur allgem. Pathol. etc. 1890, Bd. 7, S. 11 ff.

[3] Ziegler's Beiträge etc., 1888, Bd. 3, p. 359 f.

[4] Zeitschr. für Hygiene etc., 1888, Bd. 4, p. 353 f.

[5] Vergl. auch Czaplewski, Ziegler's Beiträge etc., 1890, Bd. 7, p. 47 f.

Diese Angaben von Braem, soweit sie sich auf die Degenerationserscheinungen von Milzbrandbazillen beziehen, kann ich für avirulente, lang auf künstlichem Nährboden (Agar) fortgezüchtete oder nur schwach virulente (für Mäuse virulente) Anthraxbazillen, die von Braem[1] für seine Untersuchungen verwendet wurden, vollständig bestätigen. Solche Stämme zeigen tatsächlich sowohl direkt vom Agar nach 12- bis 18stündigem Wachstum nach Gram-Günther gefärbt, als auch nach vorausgehender mehrstündiger Übertragung in destilliertes Wasser an einer wechselnden Zahl von Bazillen Veränderungen, die mit den im vorausgehenden beschriebenen Granulabildern nur eine entfernte Verwandtschaft besitzen; es handelt sich dabei aber vorwiegend um Klumpen- und Schollenbildung mit und ohne Vakuolisierung, wobei immer, wie auch Braem betont, zahlreiche Stäbe ein völlig normales Aussehen beibehalten, niemals aber um jene so charakteristische feinkörnige Granulabildung, die im vorausgehenden als Serumwirkung beschrieben wurde.

Der größte Nachdruck muß also darauf gelegt werden, daß vollvirulente Anthraxstämme (sogenannter Meerschweinchen- oder Kaninchenanthrax), die nach 12- bis 18stündigem Wachstum direkt von der Agarfläche nach Gram-Günther gefärbt werden, noch solche, die nach vorausgehender kürzerer oder längerer Übertragung in destilliertes Wasser nach Gram-Günther gefärbt werden, niemals die erwähnten Degenerationserscheinungen darbieten, vielmehr der Hauptmasse nach völlig homogen und von typisch normalem Aussehen bleiben, wobei ich mich allerdings nur auf einen 12- bis 24stündigen Aufenthalt der Bazillen in destilliertem Wasser beschränkt, eventuelle spätere Veränderungen aber nicht verfolgt habe, da solche für die uns hier beschäftigende Frage nicht in Betracht kommen können. Die von Braem gezogene Schlußfolgerung, daß die Gram-Günther'sche Färbemethode ein empfindliches Reagens für Milzbrandbazillen darstellt, gilt in noch weit höherem Grade für vollvirulente Anthraxstämme, und Braem's Resultate müssen daher dahin eingeschränkt werden, daß

[1] A. a. O., p. 36.

minder virulente Milzbrandbazillen manchmal schon spontan oder erst nach allerdings langer Wassereinwirkung gewisse morphologische Veränderungen ihres Leibes darbieten können, welche mit den früher beschriebenen Granulabildungen eine nur entfernte Analogie besitzen, die aber unter den erwähnten Verhältnissen an vollvirulenten Bazillen nicht vorkommen, weil diese letzteren durch die genannten Schädlichkeiten nicht in der Weise wie minder virulente beeinflußt werden.

Die Anschauung, daß außer dem Blutserum auch andere Flüssigkeiten, namentlich Salzlösungen, in analoger Weise bakterizid für Milzbrandbazillen wie das Blutserum wirken, wurde anfänglich von Jetter[1] (unter Baumgarten's Leitung) vertreten, der bereits unter anderem die bakterizide Wirkung von Kochsalzlösungen für Milzbrand angegeben hatte, später hat dann Walz[2] in Anlehnung an die hauptsächlich durch A. Fischer,[3] Baumgarten u. a. vertretene Lehre über plasmolytische und osmotische Veränderungen der Bakterien eine ganze Reihe von Flüssigkeiten mit bakterizider Wirkung auf Milzbrandbazillen angegeben. Außer destilliertem Wasser wird in dieser Beziehung auf alkalischen Heuinfus, den Uschinsky'schen Nährboden, 0·92% Kochsalzlösung und auf die mit dieser äquimolekularen Lösungen von Ammoniumsulfat (1·58%), salpetersaures Kalium (1·58%), Dextrose (4·24%) u. a.[4] hingewiesen. Walz ist daraufhin der Anschauung A. Fischer's beigetreten, daß die Abtötung der Bazillen im allgemeinen und der Milzbrandbazillen im besonderen innerhalb des Blutserums auf Störungen der Osmose und die dadurch bedingte Plasmolyse der Bakterien hervorgerufen wird, nicht aber als der Ausdruck eines im Serum enthaltenen besonderen Giftes anzusehen ist.

---

[1] Arbeiten aus dem pathol.-anat. Institut in Königsberg, Bd. I, p. 421.

[2] Über die sogenannte bakterizide Eigenschaft des Blutserums etc. Habil.-Schrift, Braunschweig, 1899. In dieser Arbeit finden sich eingehende Literaturangaben über diesen Gegenstand.

[3] Vorlesungen über Bakterien, 1. Aufl., Jena, 1897.

[4] A. a. O., p. 50.

A. Fischer zählt nun bekanntlich[1] den Milzbrandbazillus in die permeable, nicht plasmolysierbare Gruppe der Bakterien, die osmotisch anpassungsfähig ist, und bei welcher rein osmotische Störungen ausgeschlossen sind. Tritt bei dieser Gruppe durch Erhöhung der Salzkonzentration eine Schädigung ein, so beruht diese nicht auf Eingriffen in das osmotische System, sondern darauf, daß das Protoplasma über einen gewissen Salzgehalt hinaus nicht in der für das Leben erforderlichen Beschaffenheit bleibt, sei es durch Aussalzen der Eiweißkörper, sei es aus unbekannten Gründen. Diese Erscheinung der körnigen Beschaffenheit des Bakterienleibes, die Fischer als Plasmoptyse bezeichnet hat und die im wesentlichen wohl mit dem Pfeiffer'schen Phänomen der Granulabildung der Bakterien in Parallele gebracht werden darf, kann jedoch beim Absterben der in diese Gruppe gehörigen Mikroben in Serum oder in Salzlösungen auch fehlen; Fischer vermutet, daß in solchen Fällen das Bakterienprotoplasma durch den herrschenden Überdruck gewissermaßen zerdrückt wird.[2] Die anfänglich den osmotischen Störungen zugezählte Plasmoptyse scheidet Fischer[3] gegenwärtig davon ab und rechnet dieselbe und den körnigen Zerfall gewisser Bakterien überhaupt zu den Involutionserscheinungen. Diesen körnigen Zerfall der Mikroben sieht Fischer im allgemeinen für ein Zeichen des Todes an: »Alles absterbende Protoplasma zerfällt in Körnchen, scheidet dichtere Massen oder Ballen aus, zwischen denen blasse Lücken sich bilden.« Die von Nuttall[4] und andern beschriebene körnige Umwandlung der Milzbrandbazillen unter der Einwirkung von Froschlymphe wird von Fischer als Zeichen des Absterbens der Milzbrandstäbe aufgefaßt und mit der gleichen Erscheinung in Salzlösungen, die auch beim natürlichen Tode der Bakterien zu stande kommt, identifiziert. Es deckt sich mithin der von Baumgarten und seinen Schülern vertretene Standpunkt über die Bakterizidie des Blutserums vollständig mit der von

---

[1] Vorlesungen über Bakterien, 2. Aufl., Jena, 1903, p. 29 f.

[2] Zeitschr. für Hygiene und Infekt., 1900, Bd. 35, p. 50.

[3] Vorlesungen über Bakt., 2. Aufl., p. 23 f., 46 f. u. a. m.

[4] A. a. O.

Fischer vertretenen Auffassung; Fischer hat indessen auch die morphologischen Veränderungen des Bakterienleibes beim Absterben berücksichtigt, während Walz sich in dieser Richtung nur auf die Angaben Fischer's stützt.

Dagegen hat Dietrich[1] gleichfalls unter Baumgarten's Leitung morphologische Veränderungen von Milzbrandbazillen (und Choleravibrionen) in 3·022 % Kochsalzlösung (isotonisch mit Pyocyanaselösung) beschrieben, die er als Plasmoptyse anspricht und mit den erwähnten Befunden von Fischer in Beziehung bringt; dieser selbst führt an,[2] daß Milzbrandbazillen in 0·92 % NaCl-Lösung nicht getötet werden, wohl aber zu Grunde gehen, wenn der Salzlösung 0·04 % Soda zugesetzt wird.

In sehr genauer Weise hat v. Lingelsheim[3] die bakterientötende Wirkung von Salzlösungen auf Milzbrandbazillen verfolgt. Er findet, daß bereits Kochsalzlösungen von 1·92 % auf Milzbrandbazillen nach sechs Stunden abtötend wirken; Kaliumnitrat, Dikaliumphosphat, schwefelsaures Natron, Ammoniumsulfat und Calciumchlorid zeigen in 2 % Lösungen analoge Wirkung; die beiden letztgenannten Substanzen waren stärker wirksam als die ersteren.

Die bakterizide Wirkung des Humor aqueus vom Kaninchen gegen Milzbrand war bereits von Walz hervorgehoben worden; Bordet[4] führt das Gleiche an, identifiziert aber diese bakterizide Wirkung nicht mit jener des Blutserums, da jene eine längere Erhitzung auf 60° C. verträgt, meint vielmehr, daß diese Bakterizidie des Kammerwassers analog zu stellen ist jener von Salzlösungen überhaupt.

Die von Bongert[5] beschriebene Körnerbildung und Auflösung an Milzbrandbazillen aus faulenden Milzbrandkadavern

---

[1] Beruht die bakterienvernichtende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte nach den von Emmerich und Löw dafür angegebenen Beweisen auf proteolytischen Enzymen (Nucleasen)? Zugleich ein Beitrag zur Empfindlichkeit der Bakterienzellen. Habil.-Schrift, Braunschweig, 1901.

[2] Vorlesungen über Bakt., 2. Aufl., p. 27 und 339 f.

[3] Zeitschr. für Hygiene und Infekt., 1901, Bd. 37, p. 153.

[4] Annales Pasteur, 1895, T. IX, p. 467.

[5] Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 34, p. 497 und 623.

stehen mit den hier verfolgten Erscheinungen nur in lockerer Beziehung und sollen daher nur kurz berührt werden. Bongert weist darauf hin, daß die von ihm beobachtete Auflösung der Milzbrandbazillen wahrscheinlich durch Stoffwechselprodukte von Fäulnisbakterien hervorgerufen wird. So ähnlich auch der vorliegenden Beschreibung nach die von Bongert erhobenen morphologischen Veränderungen an Milzbrandbazillen mit der im vorausgehenden mitgeteilten Granulabildung dieser Bazillen sind, so ist es doch nicht möglich, die beiden Befunde zu identifizieren, da Bongert nicht die Gramfärbung verwendet hat, welcher, wie bereits erwähnt wurde und wie sofort noch näher zu begründen sein wird, für die Darstellung der durch Serumwirkung hervorgerufenen Granulabildung bis zu einem gewissen Grad eine differenzielle Bedeutung beizulegen ist.

Ebenso ist es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die von Emmerich und Saida[1] an Milzbrandbazillen, von Emmerich, Löw und Korschun[2] an verschiedenen andern Mikroben unter der Einwirkung von Nucleasen auftretenden morphologischen Veränderungen dem Wesen nach identisch sind mit der hier beschriebenen Granulabildung durch Serumwirkung, doch ist aus dem eben angeführten Grund eine sichere Entscheidung nach dieser Richtung hin nicht möglich. Immerhin sei auf die große Ähnlichkeit der durch Pyocyanase bedingten Granulabildung (Fig. 5 bei Emmerich und Saida) des Milzbrandbazillus mit den hier beigefügten Photogrammen 2 und 3 verwiesen.

Auf zahlreiche Angaben über Körnerbildungen in Milzbrandbazillen, und zwar namentlich in jungen Kulturen, braucht hier nicht näher eingegangen zu werden, da es sich dabei um Bildungen handelt, die mit der Sporenentwicklung und dem Wachstum der Bazillen, vielleicht auch mit andern Funktionen derselben in Beziehung stehen, und die auch morphologisch keine Ähnlichkeit mit den hier beschriebenen Granulabildungen darbieten. Es sei diesbezüglich nur auf die jüngsten hieher-

---

[1] Zentralbl. für Bakt., I, 1900, Bd. 27, p. 776.

[2] Ebendas. I. Orig., 1902, Bd. 31, p. 1.

gehörigen Arbeiten von Dietrich und Liebermeister,[1] von Preisz[2] und von Ottolenghi[3] hingewiesen, in denen diese Art der Körnerbildungen eingehend geschildert und die hiehergehörige umfangreiche Literatur mitgeteilt wird.

Dagegen findet man in älteren und neueren Arbeiten (z. B. Braem[4] und Preisz[5]) Angaben darüber vor, daß in nicht ganz frischen Milzbrandkulturen ohne jede weitere Einwirkung wahrscheinlich als Altersveränderungen Granulabildungen an einzelnen Stäben und Ketten auch bei Gramfärbung (Braem) nachgewiesen werden können, die Preisz schon in zwei- bis dreitägigen Bouillonkulturen beschreibt und abbildet (Fig. 58, 59 und 192) und die mancherlei Ähnlichkeit mit der uns hier beschäftigenden Granulabildung darbieten.

In dieser Beziehung muß ich besonders betonen, daß die von mir benützten stark virulenten Anthraxstämme — es standen zwei Stämme verschiedener Herkunft zur Verfügung — nach 12- bis 18stündigem Wachstum auf schrägem Agar, direkt nach Gram in der oben beschriebenen Weise gefärbt, nur an äußerst wenigen Stäben Zeichen der Granulabildung erkennen ließen. Nahezu alle Bazillen waren gleichmäßig homogen gefärbt, von normaler Form, nur wenige Stäbe erwiesen sich dabei schwach gefärbt oder ganz entfärbt. Ob bei längerer Wachstumsdauer und bei andern Färbungsmethoden Granulierungen der Bazillen häufiger auftreten, wurde nicht näher geprüft.

An einem minder virulenten Stamme, der Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Infektion nicht, wohl aber Mäuse nach zwei bis drei Tagen zu töten vermochte, wurden nach 12- bis 18stündigem Wachstum auf schrägem Agar bei Gramfärbung manchmal einzelne Stäbe oder einzelne Ketten mit klumpigem und scholligem Bakterienleibe gesehen, aber auch hier war die größte Überzahl der vorhandenen Stäbe und Ketten völlig normal und homogen gefärbt. Auch bei diesem

---

[1] Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1902, Bd. 32, p. 858.

[2] Ebendas., I. Orig., 1904, Bd. 35, p. 280 f., p. 416 f., p. 537 f., p. 657 f.

[3] Ebendas., I. Orig., 1904, Bd. 35, p. 546 f.

[4] A. a. O., p. 24 f.

[5] A. a. O., p. 430 f.

minder virulenten Anthraxstamme wurde nicht verfolgt, ob bei längerer Wachstumsdauer oder bei andern Färbungsmethoden Körnungen des Bakterienleibes nachweisbar werden.

Es ist nun leicht, sich von der bakteriziden Wirkung verschiedener Salzlösungen für Milzbrandbazillen nach dem üblichen Plattenverfahren zu überzeugen und man könnte auf Grund dieses Verfahrens allein, was ja von den eben genannten Autoren tatsächlich geschehen ist, zu der Annahme geführt werden, daß die bakterizide Wirkung der Salzlösungen und jene des Blutserums auf den gleichen Verhältnissen beruht.

Es wurde nun die Frage der Bakterizidie von Wasser und Salzlösungen nach dem Plattenverfahren und bei gleichzeitiger Feststellung der mikroskopischen Beschaffenheit der Milzbrandbazillen nach dem oben angegebenen Verfahren bei folgenden Lösungen geprüft: 1. Destilliertes Wasser bei neutraler und alkalischer Reaktion (0·045% Na_2CO_3), 2. Kochsalzlösung von 0·92% bei neutraler und alkalischer Reaktion (0·045% Na_2CO_3), 3. Kochsalzlösung von 2% bei neutraler Reaktion, 4. Kochsalzlösung von 3·02% bei neutraler und alkalischer Reaktion (0·045% und 0·135% Na_2CO_3), 5. Lösung von schwefelsaurer Magnesia 2% und 4%, 6. Lösung von Ammoniumsulfat von 1·58% und 2% bei neutraler und alkalischer Reaktion (0·045% Na_2CO_3).

Zu allen diesen Versuchen wurden die Milzbrandbazillen in annähernd stets gleichen Mengen mit der Öse direkt von der schrägen Agarfläche nach 12- bis 16stündigem Wachstum in 2 bis 3 cm^3 der betreffenden Lösung fein verteilt und vor der Feststellung der mikroskopischen Beschaffenheit des Bazillenleibes nach dem Gramverfahren in der gleichen Weise wie bei den Serumversuchen verschieden lange Zeit (1 bis 24 Stunden) im Thermostaten bei 37° C. belassen, ehe sie in der früher erwähnten Weise der Zentrifugierung und weiteren Behandlung unterworfen wurden. Eine Übertragung der Milzbrandbazillen aus fein verteilten Bouillonkulturen in die Salzlösung wurde vermieden, nachdem sich gezeigt hatte, daß Beimengungen auch nur geringe Mengen von Nährmaterial zu den Salzlösungen das Verhalten der Milzbrandbazillen nicht unwesentlich in dem Sinne beeinflussen können, daß dadurch das

Absterben der Bazillen nicht unbedeutend hinausgeschoben, ja gelegentlich (innerhalb 24 Stunden) völlig verhindert werden kann. Es muß daher zu dem vorliegenden Zwecke vermieden werden, mit Salzlösungen zu arbeiten, denen etwas Pepton zugesetzt wird,[1] die Lösungen müssen vielmehr nur mit den chemisch reinen Salzen hergestellt werden.

Der Virulenzgrad des zu dieser Versuchsreihe verwendeten Milzbrandmateriales muß besonders berücksichtigt werden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß ein vollvirulenter Anthraxstamm (Kaninchen und Meerschweinchen † innerhalb 12 bis 48 Stunden) und ein minder virulenter (Mäuse † innerhalb ein bis drei Tagen, Kaninchen und Meerschweinchen 0) eventuell avirulenter Stamm (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse 0) zwar bezüglich der durch die genannten Salzlösungen bewirkten und nach dem Plattenverfahren ermittelten Bakterizidie keine wesentliche Differenz erkennen lassen, daß aber das morphologische Verhalten der Milzbrandbazillen in diesen Salzlösungen bei vollvirulenten und minder virulenten, eventuell avirulenten Stämmen sehr verschiedenartig ausfällt.

Es soll nun hier auf die an den untersuchten Salzlösungen erhobenen Befunde im einzelnen nicht eingegangen werden; es sei hier vielmehr, um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, nur auf das eine oder andere Beispiel in dieser Richtung hingewiesen (Tabelle XXI).

Gewiß ist bei allen diesen Versuchen, die bei zahlreichen Wiederholungen stets gleichlautend ausfielen, die Übereinstimmung des durch den Plattentod ausgedrückten Verhaltens der Milzbrandbazillen in den verschiedenen Salzlösungen und im aktiven Blutserum des Kaninchens frappierend und es erscheint begreiflich, wenn bei Berücksichtigung der Plattenmethode allein die Bakterizidie der Salzlösungen und jene des aktiven Serums mehrfach miteinander identifiziert wurden trotz der mannigfachen Bedenken, welche gegen eine solche Auffassung von v. Lingelsheim[2] u. a. m. geäußert und begründet wurden.

---

[1] Vergl. Bail, Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 33, p. 343 f.
[2] A. a. O.

Berücksichtigt man jedoch das morphologische Verhalten der Milzbrandbazillen, und zwar zunächst der stark virulenten Bazillen, so zeigt sich sofort gegenüber dem aktiven Serum eine entschiedene Differenz, dahingehend, daß die im aktiven Serum regelmäßig und sehr rasch zu stande kommende

Tabelle XXI.

Verschiedene Salzlösungen. B. anthrac.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 9 Stunden
Destilliertes Wasser + Na_2CO_3 0·045% — Anthrax voll virulent			
7074 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	1385 Wie vorausgehend	1012 Wie vorausgehend	818 —
Kochsalzlösung 0·92% — Anthrax minder virulent			
2528 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	1417 Zahlreiche Bazillen mit groben Brocken und Schollen. Zahlreiche Bazillen ganz entfärbt	0 Wie vorausgehend	0 —
Kochsalzlösung 3·02% — Anthrax voll virulent			
33438 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	31 Wie vorausgehend	0 Wie vorausgehend	0 —
Kochsalzlösung 3·02% + 0·135% Na_2CO_3 — Anthrax voll virulent			
27814 Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	3627 Wie vorausgehend	68 Wie vorausgehend	0 —

[1] A. a. O.

Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 9 Stunden
Kochsalzlösung 3·02%+0·135% Na_2CO_3 — Anthrax minder virulent			
16709	4558	164	0
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche Bazillen mit groben Brocken und Schollen, Formveränderungen, zahlreiche Bazillen ganz entfärbt	Wie vorausgehend	—
Ammoniumsulfatlösung 1·58% — Anthrax minder virulent			
38571	32	18	4
Alle Bazillen normal und homogen gefärbt	Zahlreiche Bazillen mit groben Brocken und Schollen, zahlreiche normal, zahlreiche ganz entfärbt	Wie vorausgehend. Viele Bazillen feingekörnt	—

Granulabildung in den verschiedenen Salzlösungen und im destillierten Wasser niemals vorhanden ist, mag man auch zu den verschiedenen Zeiten der Salzeinwirkung (bis zur vierten Stunde nach der Einsaat) das morphologische Verhalten der eingesäeten Mikroben feststellen. Stets erscheinen unter diesen Verhältnissen, wenn auch die Bakterizidie auf der Platte noch so deutlich ausgesprochen ist, fast sämtliche Bazillen bei der angewendeten Gramfärbung völlig normal und homogen gefärbt, die durch Alkohol bedingte Entfärbung kommt nur an ganz vereinzelten Stäben vor, als ob ganz intakte und lebensfrische Bazillen vorliegen würden. Zweifellos erfolgt nun aber auch in den Salzlösungen ein entschiedenes Absterben der Milzbrandbazillen, wovon man sich durch Überimpfung der lange Zeit in der Salzlösung suspendierten Bazillen in Bouillon leicht überzeugen kann, das bezüglich der Quantität in den verschiedenen Fällen zwar zeitlich wechselnde Verhältnisse darbieten kann, das aber doch im allgemeinen, sei es auf zu intensive Salzaufnahme und dadurch bedingte Schädigung des Bazillenleibes (A. Fischer), sei es auf Nahrungsmangel über-

haupt (Baumgarten), zurückgeführt werden darf; aber eine durch die angewendete Gramfärbung darstellbare Granulierung der Milzbrandbazillen tritt dabei im Gegensatze zu dem Absterben der gleichen Bazillen im aktiven Kaninchenserum nicht auf. Es ist damit durchaus nicht gesagt, daß die Milzbrandbazillen beim Absterben in den Salzlösungen auch absolut homogen ohne jegliche Körnung bleiben; es liegt vielmehr eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, daß auch unter solchen Verhältnissen Granulierungen auftreten können, die bei gewissen Beobachtungsmethoden nachweisbar sind (Fischer, v. Lingelsheim u. a. m.). Unter der Voraussetzung, daß es sich dabei um voll virulente Milzbrandbazillen gehandelt hat, kann von dieser durch Salzlösungen bedingten Granulierung hier nur gesagt werden, daß sie durch die angewendete Gramfärbung nicht darstellbar ist, daß sie mithin von der durch aktives Kaninchenserum bedingten Granulabildung der vollvirulenten Milzbrandbazillen verschieden ist und daher wohl auch auf eine andere Ursache zurückzuführen und überhaupt von differenter Bedeutung sein dürfte.

Auch bei vollvirulenten Anthraxbazillen kommen übrigens in den Salzlösungen, namentlich in den alkalischen Lösungen, einzelne mit der Gramfärbung darstellbare Veränderungen vor, auf die hier hingewiesen werden muß. In der Regel findet man nach einstündigem Aufenthalte der Bazillen in der betreffenden Salzlösung (bei 37° C.) noch gar keine oder nur hie und da andeutungsweise ausgeprägte Veränderungen; nach dreistündigem Aufenthalte sind sie etwas häufiger, immer aber noch sehr spärlich vorhanden und nehmen bei noch längerem Aufenthalte noch weiter zu, aber selbst nach 24stündigem Aufenthalte überwiegen immer noch bei weitem die völlig normalen Bazillen. Doch können hiebei immerhin recht wechselnde Verhältnisse vorkommen.

Es handelt sich bei diesen Veränderungen an den vollvirulenten Mikroben (in 0·92% $NaCl + 0{\cdot}045\%\ Na_2CO_3$) um das Auftreten kleiner tropfenförmiger Kügelchen in vereinzelten Bazillen, die meistens spärlich vorhanden und distinkt voneinander getrennt liegen, manchmal aber auch noch durch

einen dunkel gefärbten Faden miteinander verbunden sind (Photogramm 12). Diese immer nur vereinzelten tröpfchenartigen Gebilde können gelegentlich auch größer und dicker sein und den Eindruck von Brocken und Schollen hervorrufen. Diese lassen niemals eine feine Granulierung erkennen, wohl aber machen die größeren und kleineren Tröpfchen den Eindruck, als ob sie im Innern einen vakuolenartigen Hof besäßen und sie können oft geradezu als sporenähnliche Gebilde imponieren, was sie aber höchstwahrscheinlich nicht sind. Selbst wenn derartige Tropfen und Schollen dichter beisammen im Bakterienleibe liegen, was aber nur äußerst selten beobachtet wurde, so rufen sie doch niemals jenen Eindruck der Granulierung hervor, den die Milzbrandbazillen im aktiven Serum annehmen. Die große Spärlichkeit dieser durch die (alkalische) Salzlösung (und alkalisch gemachtes Wasser) bedingten Tröpfchen- und Schollenbildung liefert auch quantitativ ein wesentliches Unterscheidungsmoment gegenüber den durch das Serum veranlaßten Veränderungen.[1]

Eine Ausnahmestellung unter den gegen vollvirulente Anthraxbazillen untersuchten Salzlösungen nimmt das schwefelsaure Ammon von 1·58% und 2% ein. Nach einstündigem Aufenthalt in diesen Lösungen erscheinen die Milzbrandbazillen bei Gramfärbung völlig normal und homogen, gleichmäßig dunkelschwarz tingiert, nur wenige Bazillen sind gleichmäßig entfärbt. Nach dreistündigem Aufenthalt in der Salzlösung tritt die Entfärbung der Bazillen quantitativ viel stärker hervor, und zahlreiche gefärbte Bazillen erscheinen von einer äußerst dichten und ungemein feinen Körnung durchsetzt, die am deutlichsten in teilweise entfärbten Stäben erkannt werden kann, in denen dann vielfach vereinzelte, distinkte, äußerst zarte, schwarze Pünktchen erfaßt werden können. Diese Art der Körnelung ist viel zarter und dichter als die im aktiven

[1] Verwendet man zu derartigen Versuchen eine stärker alkalische NaCl-Lösung (0·2 bis 0·8% Na_2CO_3), so erhält man auch an vollvirulenten Anthraxbazillen nach einstündiger Einwirkung bei 37° C. an vereinzelten Stäben eine nach Gram darstellbare Granulierung, die aber noch nach 5 bis 6stündiger Einwirkung so spärlich ist, daß auch dann noch die normalen homogenen Bazillen an Zahl überwiegen.

Serum auftretende und läßt auch niemals irgend welche Erscheinungen der Vakuolisierung oder Hofbildung erkennen. Bei Anwendung der zweiprozentigen Lösung von $AmSO_4$ ist diese Art der Körnelung stärker als in der 1·58prozentigen; in letzterer kann sie selbst nach dreistündigem Aufenthalte noch völlig fehlen.

In einer alkalischen (0·045% Na_2CO_3) Lösung von Ammoniumsulfat (2%) tritt die Körnelung rascher als in der neutralen Lösung ein, sie ist dann nach einstündigem Aufenthalte darin an vielen Milzbrandbazillen bereits kenntlich, die Überzahl derselben ist aber auch dann noch normal.

In Kochsalzlösung von 0·92% wurde eine derartige Granulierung niemals gesehen, auch in zweiprozentiger Lösung noch nicht; dagegen kam sie bei alkalischen, dreiprozentigen Kochsalzlösungen (0·045% Na_2CO_3) nach dreistündiger Einwirkung auf virulente Bazillen an wenigen Exemplaren zur Beobachtung, ebensowenig in 2% $MgSO_4$. Da nun in allen diesen Salzlösungen die vollvirulenten Milzbrandbazillen gleichfalls absterben, da ferner die Körnelung in neutralem 2% $AmSO_4$ immer erst von der dritten Stunde angefangen beobachtet wurde, während der Plattentod schon nach einer Stunde sehr hochgradig ausgeprägt war, so kann diese Körnelung nur als eine ganz spezielle, bei langem Aufenthalte der vollvirulenten Milzbrandbazillen in schwefelsaurem Ammon zu stande kommende Erscheinung aufgefaßt werden, die mit dem Absterben der Bazillen in den Salzlösungen nicht in unmittelbare Verbindung gebracht und auch mit der Granulierung in aktivem Kaninchenserum nicht identifiziert werden kann,[1] von welcher sie nicht nur durch die zeitlichen Differenzen ihres Auftretens, sondern auch äußerlich durch die äußerst zarte und dichte Körnelung unterschieden werden kann. Am ehesten wird man wohl in Anlehnung an die oben angeführte Anschauung A. Fischer's an eine Protoplasma- oder Eiweißfällung im Bakterienleibe

[1] Mindervirulente und avirulente Milzbrandbazillen lassen in 2% $AmSO_4$ an vielen Stäben die feine Körnelung gleichfalls erkennen; hochgradige Entfärbbarkeit (nach Gramfärbung) sowie die später zu erwähnende Brocken- und Schollenbildung stellen jedoch hier die hervorstechendsten Veränderungen dar.

unter der Einwirkung der zu diesem Behufe besonders geeigneten, etwas konzentrierteren Lösungen von schwefelsaurem Ammon denken dürfen, die durch Gramfärbung darstellbar ist, und die durch die anderen untersuchten Salze nicht hervorgerufen wird. Die spärliche Granulabildung in stärker alkalischer Kochsalzlösung und in stärker konzentrierter Kochsalzlösung (2 bis 3%) dürfte von dem gleichen Gesichtspunkte zu beurteilen sein.

Es können also gewisse Salzlösungen spärliche Körnelungen bei vollvirulenten Milzbrandbazillen veranlassen, aber diese Art der Granulierung kann nicht mit jener im aktiven Serum bedingten identifiziert werden.

Formveränderungen der vollvirulenten Milzbrandbazillen wurden in den Salzlösungen nicht beobachtet, manchmal scheint es jedoch, als ob die einzelnen Milzbrandstäbe bei längerem Aufenthalt in der Lösung nach der Färbung in manchen Ketten und Fäden etwas weiter auseinandergerückt wären, als es den normalen Verhältnissen entspricht.

Die geschilderten morphologischen Veränderungen sind zweifellos der Ausdruck einer durch die Salzlösung bedingten Schädigung einzelner Bazillen, allein die große Überzahl der virulenten Bazillen geht aller Wahrscheinlichkeit nach in den Salzlösungen zu Grunde, ohne daß eine bei der verwendeten Gramfärbung zu Tage tretende Veränderung des Bazillenleibes dabei vorhanden sein müßte, ganz analog wie es oben bereits für das lange Zeit dialysierte Magnesiumsulfatserum ohne nachträglichen Salzzusatz (Tabelle XIV) und für das durch Essigsäure angesäuerte Serum (Tabelle XVI) erwähnt wurde.

Ganz anders verhalten sich jedoch mindervirulente oder avirulente Milzbrandbazillen in den Salzlösungen. Man sieht hier in der Regel schon nach kurzem (einstündigem) Aufenthalt in der Salzlösung eine meistens sehr hochgradige Entfärbung der Milzbrandbazillen bei dem gewählten Gramverfahren hervortreten, und außerdem sind vielfach in den gefärbten Bazillen Veränderungen der Leibessubstanz sowie Form- und Gestaltveränderungen reichlich vorhanden, die sich bezüglich der ersteren nicht mit jenen vergleichen lassen,

welche soeben bezüglich der virulenten Milzbrandbazillen erwähnt wurden. Man sieht hiebei intensive Tropfen-, Brocken- und Schollenbildung, in einzelnen Milzbrandstäben können auch kleinere Körner erkannt werden, manchmal machen auch die normal gefärbten und normal aussehenden Bazillen unter diesen Verhältnissen den Eindruck, als ob ihre Leibessubstanz nicht ganz homogen, vielmehr wie leicht zerrieben oder fein bestäubt wäre, ohne daß deshalb bereits der Eindruck einer Granulierung hervortreten würde. Auch Braem[1] macht eine analoge Angabe bezüglich der von ihm verwendeten Milzbrandbazillen.

Die erwähnten Brocken, Schollen und Tropfen liegen entweder vereinzelt im Bazillenleibe oder sie liegen reihen- und perlschnurartig in den Bakterienstäben und rufen dadurch den Eindruck einer diskontinuierlichen Färbung hervor (Photogramm 13).

Neben dieser Brocken-, Schollen- und Tropfenbildung, die unter den gegebenen Verhältnissen in ihrer Gesamtheit stets die hauptsächlichste und hervorstechendste Veränderung darstellt, sind es namentlich Form- und Gestaltveränderungen der mindervirulenten Milzbrandbazillen, die in Salzlösungen besonders häufig auftreten. Es handelt sich dabei vorwiegend um Quellungserscheinungen, Ausbuchtungen der normalerweise planparallelen Ränder der Stäbe, so daß Flaschen-, Keulen-, Walzen- und sonstige auch ganz unregelmäßige Formen entstehen, wie man sie mehrfach auch als Folgen der Serumeinwirkung auf Milzbrandbazillen angegeben findet, die ich aber an virulenten Milzbrandbazillen im aktiven Serum niemals in dieser Mächtigkeit gesehen habe. Es können auf diese Weise ganz abenteuerliche Formen in den Salzlösungen zu stande kommen, deren Abstammung von Milzbrandbazillen ihrem Ansehen nach kaum vermutet werden würde. Je länger die Milzbrandbazillen in den Salzlösungen verweilen, desto stärker treten die erwähnten Veränderungen stets hervor, nach 24stündigem Aufenthalte sind in der Regel nur noch vereinzelte Brocken und Schollen der Bakterienleibessubstanz färb-

---

[1] A. a. O. p. 35f.

bar, die größte Überzahl ist ungefärbt und ist nach Färbungen mit Nochtblau als nahezu völlig leere Hüllenbildungen zu erkennen, in denen noch vereinzelte blaue Punkte, Körner und Schollen nachweisbar sind. In alkalischen Salzlösungen und alkalischem Wasser entwickeln sich die geschilderten Veränderungen an den minder-, eventuell avirulenten Milzbrandbazillen intensiver und rascher als in den entsprechenden Salzlösungen allein.

Werden mindervirulente, eventuell avirulente Milzbrandbazillen der Einwirkung des (aktiven) Kaninchenserums ausgesetzt, so ist, wie bereits erwähnt wurde, die meistens hochgradige Entfärbbarkeit derselben bei dem Gramverfahren das hervorstechendste Merkmal dieser Einwirkung. Aber auch hier zeigen die noch gefärbten Bazillen außer der typischen Granulierung vielfach die analoge Erscheinung der Zerklüftung und diskontinuierlichen Färbung, wie sie an den gleichen Bazillen auch in Salzlösungen allein hervortritt.

Eine eigentliche Granulabildung fehlte an den von mir untersuchten avirulenten oder mindervirulenten Anthraxbazillen auch im aktiven Kaninchenserum nicht, war aber nur an wenigen Stellen schwach ausgeprägt vorhanden; wohl aber können auch hier ganz analoge Form- und Gestaltveränderungen vorkommen, wie sie oben für die Salzlösungen bereits geschildert wurden. Die Erscheinung des Plattentodes unter der Einwirkung des aktiven Kaninchenserums und jener von Salzlösungen tritt an avirulentem und mindervirulentem Milzbrand in ganz gleicher Weise wie an vollvirulentem hervor.

Überblickt man nun die durch die verschiedenen Salzlösungen an vollvirulenten, minder- und avirulenten Milzbrandbazillen hervorgerufenen Veränderungen und vergleicht dieselben mit den durch aktives (Kaninchen-) Serum bedingten Erscheinungen, so ergibt sich im wesentlichen folgendes:

1. Vollvirulente Milzbrandbazillen zeigen bei ihrem Absterben im aktiven (Kaninchen-) Serum eine intensive, nach Gram darstellbare Granulabildung, die dem Absterben der Bazillen annähernd parallel verläuft und in der Regel nach 10 bis 15 Minuten (bei 37° C.) bereits maximal entwickelt ist. Eine Steigerung der Entfärbbarkeit dieser Bazillen

(nach Gram) und sonstige Formveränderungen derselben kommen dabei nicht zu stande.

2. Mindervirulente und avirulente Milzbrandbazillen zeigen bei ihrem Absterben im aktiven (Kaninchen-) Serum eine hochgradige Steigerung ihrer Entfärbbarkeit beim Gramverfahren, eine nach Gram darstellbare Granulabildung kommt nur an wenigen Exemplaren zur Beobachtung. Dagegen stellt sich vielfach diskontinuierliche Färbung (nach Gram), Klumpen- und Schollenbildung innerhalb der Bazillen, sowie Form- und Gestaltveränderungen derselben ein; diese morphologischen Veränderungen decken sich mit jenen, welche die gleichen Bazillen in verschiedenen Salzlösungen erfahren.

3. Vollvirulente Milzbrandbazillen erleiden bei ihrem Absterben in Wasser und den verschiedenen untersuchten Salzlösungen innerhalb der ersten Stunden (ersten bis vierten Stunde) ihres Aufenthaltes in diesen Medien (bei der Untersuchung nach Gram) morphologisch in der Regel gar keine Veränderungen; vereinzelte Bazillen können dabei degenerative Veränderungen ihrer Leibessubstanz in Tropfen- und Klumpenform aufweisen. Form- und Gestaltveränderungen stellen sich dabei nicht ein. In zweiprozentiger Lösung von schwefelsaurem Ammon zeigen auch vollvirulente Anthraxbazillen von der dritten Stunde nach der Einsaat angefangen nebst hochgradiger Entfärbbarkeit eine feine, höchstwahrscheinlich auf eine durch das Salz bedingte Protoplasma-(Eiweiß-) Fällung zurückzuführende und durch Gram darstellbare Körnelung.[1] Eine analoge Körnelung wird nach länger dauernder Einwirkung auch von 2 bis 3%iger Kochsalzlösung sowie von stärker alkalischer (0·2 bis 0·8% Na_2CO_3) Kochsalzlösung (0·9%) in spärlichem Grade veranlaßt.

4. Mindervirulente und avirulente Milzbrandbazillen zeigen bei ihrem Absterben in den untersuchten Salzlösungen hauptsächlich Brocken- und Schollenbildung, sowie Gestaltveränderungen.

Es wird also wohl berechtigt erscheinen, auch in morphologischer Beziehung von besonderen Er-

[1] In alkalischer Lösung tritt sie früher ein.

scheinungen des Absterbens vollvirulenter Milzbrandbazillen im aktiven Kaninchenserum gegenüber den morphologischen Erscheinungen des Absterbens in verschiedenen Salzlösungen zu sprechen, während mindervirulente und avirulente Milzbrandbazillen im aktiven Kaninchenserum und in den verschiedenen untersuchten Salzlösungen manche übereinstimmende morphologische Erscheinungen des Absterbens darbieten können.

c) Die Bedeutung der Granulabildung.

Es darf wohl auf Grund der bisherigen Beobachtungen der Beweis als erbracht angesehen werden, daß die Granulabildung an vollvirulenten Milzbrandbazillen in aktivem (Kaninchen-) Serum eine Sonderstellung einnimmt, daß diese Granulabildung vom inaktiven Serum nicht hervorgebracht wird, daß sie auf osmotische Wirkungen des aktiven Serums allein nicht zurückgeführt werden kann, und daß sie auch mit den Schädigungen des Bakterienleibes, die durch gewisse Salzlösungen veranlaßt werden, nicht identifiziert werden darf. Gewiß ist die durch lange Einwirkung von Schwefelammon und einzelnen andern Lösungen auch an vollvirulenten Milzbrandbazillen bedingte Körnelung gleichfalls eine nach Gram darstellbare Granulabildung, aber sie kann aus den angeführten Gründen nicht als gleichwertig mit der durch das aktive Serum veranlaßten angesehen werden.

Die Granulabildung im aktiven Serum wird auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse wohl am besten als Wirkung jenes Bestandteiles dieses Serums aufgefaßt werden dürfen, welchen wir als Bakteriolysin, Komplement, Alexin (und andere Namen mehr) zu bezeichnen gewöhnt sind. Welcher Art ist nun diese Wirkung?

Zweifellos gehen vollvirulente Milzbrandbazillen auch in 0·92% Kochsalzlösung zu Grunde, vorausgesetzt, daß dieselbe keinerlei andere nährende Beimengungen enthält, zum mindesten werden sie schon nach einstündigem Aufenthalt in dieser Lösung in einen Zustand übergeführt, daß der weitaus größte Teil derselben auch auf einen guten Nährboden über-

tragen, in diesem nicht mehr zur Entwicklung gelangt. Dieses Absterben der Bazillen in reinen Salzlösungen findet in neutralen und in alkalischen Lösungen (0·045% Na_2Co_3) statt, es wird aber nicht, wie A. Fischer[1] angibt, durch den Sodazusatz erst veranlaßt. Sind in diesen beiden Fällen nach A. Fischer Störungen der Permeabilität die Ursache des Absterbens der Milzbrandbazillen, so gehen dieselben doch nicht einher mit einer nach Gram darstellbaren Granulabildung im Bakterienleibe, während minder virulente Milzbrandbazillen bei diesen Schädigungen Brocken- und Schollenbildung im Bakterienleibe und sonstige degenerative Erscheinungen darbieten.

Diese an minder virulenten und avirulenten, in Salzlösungen und im Serum zustande kommenden Veränderungen beim Absterben der Milzbrandbazillen sollen nun hier nicht weiter berücksichtigt werden, da diese Bazillen doch wohl als minder vollkräftig entwickelt, und daher auch einwirkenden Schädlichkeiten gegenüber als minder resistent bezeichnet werden dürfen.

Typische Granulabildungen im Zelleibe vollvirulenter Milzbrandbazillen wurden nun auch bei höherer Salzkonzentration (NaCl, $MgSO_4$) in neutraler Lösung und bei Anwesenheit von Soda (0·045 bis 0·135% Na_2CO_3) bei der Gramfärbung nur spärlich wahrgenommen, die Schädigung des Bakterienprotoplasmas ist daher auch in diesem Falle nicht von jenem körnigen Zustande desselben begleitet. Dieser stellt sich unter den untersuchten Salzen nur beim Absterben der Milzbrandbazillen in Ammonsulfat (1·58 bis 2%) nach längerer Zeit (ein bis vier Stunden), sowie in stärker alkalischer NaCl-Lösung ein, und man könnte hiebei in Anlehnung an die Auffassung A. Fischer's[2] die Schädigung des Bakterienleibes als durch »Aussalzung der Eiweißkörper« bedingt ansprechen. Aber auch diese Schädigung kann, wie bereits betont wurde, mit der Granulabildung durch aktives Serum nicht als gleichwertig angesehen werden.

---

[1] Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl., p. 27 f.

[2] A. a. O., p. 29.

Die gleichzeitige Berücksichtigung der morphologischen Verhältnisse beim Absterben vollvirulenter Milzbrandbazillen in Salzlösungen und im aktiven Kaninchenserum führt mithin notwendigerweise zu der Annahme, daß von dem letzteren besondere Wirkungen ausgelöst werden, die in den ersteren fehlen, als deren Grundlage wir eben die Anwesenheit besonderer bakterizider Substanzen (Alexin, Komplement) annehmen. Die Identifizierung der bakteriziden Wirkung verschiedener Salzlösungen mit jener des aktiven Serums ist, wie schon von verschiedenen Autoren gezeigt worden ist, und wie auch aus dieser speziell an Milzbrandbazillen durchgeführten Studie hervorgeht, unhaltbar.

A. Fischer[1] stützt die Identität der beiden bakteriziden Wirkungen speziell für die Bakterizidie des Milzbrandbazillus im Kaninchenserum unter anderm auch auf den Alkaligehalt des Serums, indem er die Bazillenvernichtung im alkalischen Serum mit jener einer 0·92% NaCl-Lösung+0·045% Soda identifiziert. »Die alkalischen Salze des Serums erhöhen die Permeabilität des Bakterienprotoplasmas und stören dadurch das osmotische System, dessen Turgor nicht durch den Salzgehalt des Serums allein, sondern viel nachhaltiger durch das Alkali aufgehoben wird. Hiedurch entturgorisiert, können die Bakterien nicht mehr wachsen und sterben, weil das zum Leben unentbehrliche osmotische System vernichtet ist.«[2]

Diese Identität der beiden Wirkungen kann aber auf Grund der erhobenen Befunde beim Absterben der Bazillen im aktiven Serum und in Salzlösungen (auch in alkalischer Kochsalzlösung) nicht aufrecht erhalten werden. Eine alkalische Kochsalzlösung von 0·045% Na_2CO_3 ruft anfänglich keine Granulabildung, eine solche von 0·2 bis 0·8% Na_2CO_3 nur nach langer Einwirkung eine äußerst spärliche Granulierung an vollvirulenten Milzbrandbazillen hervor. Auch muß betont werden, daß sehr häufig schon neutrale Kochsalzlösung von 0·92% allein bereits »vollbakterizid« gegen virulenten Milzbrand wirkt und ferner muß ich Nachduck darauf legen, daß ich ebenso

---

[1] Vorlesungen etc., p. 339 f.

[2] A. a. O., p. 341

wie Hegeler[1] das durch schwachen Essigsäurezusatz völlig neutralisierte, ja auch das schwach saure aktive Kaninchenserum noch stark bakterizid gegen Milzbrand fand, während, wie vorausgehend bereits bemerkt wurde, erst bei deutlich saurer Reaktion des Serums eine Aufhebung der Bakterizidie nachweisbar war. Es können also auch die alkalischen Salze (Na_2 CO_3)des Kaninchenserums nicht das alleinige und auch nicht das wesentlich bedingende Moment bei der Vernichtung der Milzbrandbazillen im aktiven Serum und der durch dasselbe veranlaßten Granulabildung darstellen.

Nimmt man nun an, daß bei der Abtötung der Milzbrandbazillen im aktiven Serum besondere bakterizide Körper beteiligt sind, so ist damit noch nicht gesagt, daß diese auch die alleinige Ursache für die Bazillenvernichtung abgeben. Es könnte sich ja immer noch so verhalten, daß die Alexin- oder Komplementwirkung im Serum nur besonders günstige Vorbedingungen für osmotische und speziell bei Milzbrandbazillen für Permeabilitätsstörungen schafft, so daß beim Absterben der Bazillen im Serum jedenfalls besondere Verhältnisse in Betracht kämen, welche auch die Sonderstellung der morphologischen Absterbeerscheinungen rechtfertigen könnte. Eine analoge Auffassung über die Alexinwirkung hat schon vor einiger Zeit Nolf[2] zu begründen versucht und v. Baumgarten[3] hat sich derselben angeschlossen; eine weitere Verbreitung hat diese Anschauung indessen nicht gewonnen, und es liegt nicht im Plane dieser Untersuchung, auf diese Frage hier näher einzugehen.

Die Auffassung der Alexine und Komplemente als verdauende Enzyme darf wohl, wenn auch nicht als direkt bewiesen, so doch als gut gestützt bezeichnet werden. Es kann nun auch die im aktiven Serum erfolgende Granulabildung der virulenten Milzbrandbazillen,[4] die sich sowohl in formaler als in zeitlicher Beziehung von der Erscheinung der Schollen- und

---

[1] Archiv für Hygiene, 1901, Bd. 40, p. 375 f.

[2] Annales de l'Institut Pasteur, 1900, T. XIV, p. 492, 656.

[3] Verhandlungen der Deutschen Patholog. Gesellsch., Bd. V, p. 46 f.

[4] Die Frage, warum minder virulente und avirulente Milzbrandbazillen die Granulabildung im aktiven Serum nicht oder doch nur in weit geringerem Maß als vollvirulente Bazillen zeigen, bedarf eine gesonderte Prüfung. Es

Brockenbildung in gewissen Salzlösungen unterscheidet, als der morphologische Ausdruck einer Verdauungswirkung auf das Bazillenprotoplasma angesehen werden, als eine Auflockerung und Zerbröckelung des Bazillenleibes durch ein verdauendes Ferment, analog wie Fibrin oder andere Eiweißkörper bei der Verdauung zerbröckeln, aufgelockert werden und in kleinere Partikel dabei zerfallen. Von diesem Gesichtspunkt aus wäre dann auch die Sonderstellung, welche die Granulabildung im aktiven Serum gegenüber der Körner- und Tropfenbildung in gewissen Salzlösungen einnimmt, hinlänglich erklärt.

Die Anwesenheit proteolytischer Enzyme im aktiven Serum wurde durch die Untersuchungen von Hedin[1] erwiesen, der im normalen Rinderserum ein proteolytisches, an einen Teil der Globuline gebundenes Ferment (Serumproteose) feststellte, das auf Kaseïn, Gelatine und koaguliertes Serum einwirkt, wahrscheinlich von den Leukocyten (Milz) abstammt und bei 55° C. zerstört wird. Diese Serumproteose muß aber deshalb noch nicht identisch mit jenem verdauenden Ferment des Serums sein, das auf Bakterien und speziell auf Milzbrandbazillen einwirkt. Es erscheint aber damit doch eine gesicherte Grundlage für die Anwesenheit verdauender Enzyme im aktiven Serum gewonnen und die Annahme gestützt zu sein, daß auch die Leibessubstanz der Bakterien einer verdauenden Wirkung im Serum unterliegen kann, vorausgesetzt, daß das verdauende Ferment des Serums im stande ist, die betreffende Mikrobenart anzugreifen.

Der schon vor einiger Zeit von Nolf[2] gegen die Auffassung des Alexins als eines verdauenden (proteolytischen) Enzyms erhobene Einwand, daß bei der Globulolyse (Hämolyse) weder am Hämoglobin noch am Stroma der Erythrocyten irgendwelche auf Verdauungsvorgänge hinweisende Produkte

---

wird aber dabei wohl daran gedacht werden dürfen, daß es möglicherweise besondere Bestandteile im Protoplasma der vollvirulenten Bazillen sind, welche als Angriffsobjekt für das aktive Serum dienen. Die Beziehung zu gewissen, durch Ehrlich vertretenen Anschauungen scheint hier sehr naheliegend zu sein.

[1] Journ. of Physiol., 1904, V. XXX, p. 195.

[2] Annales de l'Institut Pasteur, 1900, T. XIV, p. 656.

(Peptone) nachgewiesen werden können, ein Einwand, der vor kurzem von Gruber[1] wieder aufgenommen wurde, kann wohl nicht als hinlänglich begründet angesehen werden, da die bei der Hämolyse und Bakteriolyse im Serum auftretenden Verdauungsprodukte chemisch vorläufig noch nicht ermittelt sind und auch nicht mit jenen bei andern Verdauungsvorgängen auftretenden Spaltungsprodukten identisch sein müssen.

Ebensowenig steht die Angabe von Sigwart,[2] daß Pepsin und Trypsin Milzbrandbazillen nicht zu verdauen vermögen, mit der Auffassung der durch aktives Serum an diesen Bazillen erfolgenden Granulabildung als Wirkung eines verdauenden Enzymes in Widerspruch, da es sich doch höchstwahrscheinlich um ein ganz spezielles, für Milzbrandbazillen wirksames Enzym im aktiven Serum handeln dürfte, das mit Pepsin und Trypsin gewiß nicht identisch ist. Cl. Fermi[3] hat ja geradezu gezeigt, daß normales Serum eine antienzymische, gegen Trypsin gerichtete Wirkung besitzt.

Daß Milzbrandbazillen durch enzymartig wirkende Körper tatsächlich in ganz analoger Weise wie vom aktiven Blutserum angegriffen werden, haben bereits Emmerich und Saida[4] nicht nur für das Plattenverfahren, sondern auch in morphologischer Richtung für Pyocyanase gezeigt. Die daselbst für Milzbrandbazillen erhobenen morphologischen Befunde decken sich im wesentlichen mit der hier beschriebenen Granulabildung durch aktives (Kaninchen-) Serum. Ich möchte bei dieser Gelegenheit entgegen den Angaben von Dietrich[5] und in Übereinstimmung mit Emmerich, Löw und Korschun[6] nochmals betonen, daß diese von Emmerich nachgewiesene Pyocyanasewirkung nicht auf Störungen der Osmose und auch nicht auf gesteigerten Salzdruck in den Bazillen zurückgeführt werden kann. Wenn ich auch selbst nicht mit Pyocyanaselösungen

[1] Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 40, p. 1097.

[2] Über die Einwirkung der proteolytischen Fermente Pepsin und Trypsin auf Milzbrandbazillen. Inaug.-Diss. Tübingen, 1900.

[3] Zentralbl. für Bakt. etc., I, 1897, Bd. XXII, p. 1.

[4] Ebendas., 1900, Bd. 27, p. 776.

[5] L. c.

[6] L. c.

gearbeitet habe, so kann ich doch sagen, daß eine 3·02 % NaCl-Lösung, die nach Dietrich als isotonisch mit der Pyocyanaselösung anzusehen ist, sowohl bei neutraler als bei alkalischer Reaktion (0·045 % Na_2CO_3) nach den bereits oben mitgeteilten Befunden zwar nach langer Einwirkung gewisse Schädigungen an vollvirulenten Milzbrandbazillen hervorrufen kann, niemals aber jene Bilder gibt, die Emmerich und seine Mitarbeiter beschrieben haben, und deren Analoga vom aktiven Kaninchenserum bereits binnen kurzer Zeit (10 bis 15 Minuten) hervorgerufen werden.

Es dürfte mithin den vorliegenden Beobachtungen am besten entsprechen, die durch aktives Serum hervorgerufene Granulabildung als den Ausdruck besonderer, im Serum wirksamer Verhältnisse, und zwar als Alexin- oder Komplementwirkung aufzufassen. Sie stellt eine charakteristische Form der Zerbröckelung des Bazillenleibes dar, die allmählich zum vollständigen Verschwinden desselben führen kann, so daß nur die mehr weniger leeren Hüllen des Milzbrandbazillus übrig bleiben. Es ist wahrscheinlich, daß hiebei ein Verdauungsvorgang eines im Serum enthaltenen wirksamen Fermentes (Alexin, Komplement etc.) vorliegt oder dabei doch mitwirkt. Diese Auffassung der Bakteriolyse als eines enzymatischen Verdauungsvorganges steht in Übereinstimmung mit der von Ehrlich und Morgenroth[1] u. a. vertretenen Anschauung über diesen Prozeß.

Die durch Salzlösungen an vollvirulenten Milzbrandbazillen hervorgerufenen Veränderungen müssen in der Regel nicht zu einem körnigen Zerfalle des Bazillenleibes führen. Tritt ein solcher ein, so ist er schon formal von jenem durch Serum bedingten verschieden und stellt sich stets auch viel spärlicher und zeitlich viel später als im Serum ein. Für die Deutung dieser Schädigungen dürften wohl degenerative Prozesse im Bazillenleibe, sei es infolge ungenügender Ernährung oder infolge Permeabilitätsstörungen oder infolge Ausfällung gewisser Bestandteile im Bazillenleibe durch die Salzlösung verantwortlich zu machen sein.

---

[1] Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 1.

Zweiter Teil.

IV. Kapitel.

Bakteriolyse im strömenden Blute.

a) Vorbemerkungen.

Nachdem nun in der Granulabildung der Milzbrandbazillen ein sicheres und nach meinen Erfahrungen nie fehlendes Kennzeichen der Einwirkung von aktivem Kaninchenserum ermittelt war, das auf den Komplementgehalt dieses Serums zurückgeführt werden durfte, erschien die Grundlage für den Nachweis oder die Abwesenheit einer Bakteriolyse im strömenden Blute des normalen Kaninchens gegeben. War hier freies Komplement und der passende Immunkörper vorhanden, so mußte bei Zufuhr von vollvirulenten Milzbrandbazillen zum strömenden Blut in diesem ebenso die auf Bakteriolyse beruhende Granulabildung der Milzbrandbazillen wie im extravasalen Serum nachweisbar sein, im andern Fall aber, d. i. beim Fehlen der beiden eben genannten Bedingungen, mußten die zugeführten Milzbrandbazillen normale Verhältnisse ihres Aussehens und ihrer Beschaffenheit (bei der gewählten Färbungsmethode) darbieten. Der Nachweis der Granulabildung unter diesen Verhältnissen müßte dann als der Ausdruck einer intravitalen Komplementwirkung im strömenden Blute, eventuell als der Ausdruck des intravitalen Zusammenwirkens von Komplement und Immunkörper daselbst angesehen werden, während beim Ausbleiben dieser intravitalen Granulabildung noch näher zu prüfen war, ob im zirkulierenden Blute Komplementmangel oder Immunkörpermangel, eventuell beides vorhanden ist.

So einfach von vornherein dieser Versuchsplan war, so stellten sich seiner Ausführung doch große Schwierigkeiten entgegen, die nur allmählich, wenn auch nicht vollständig überwunden werden konnten. Es mußte in dieser Beziehung berücksichtigt werden: 1. die Art der Zufuhr der Milzbrandbazillen zum strömenden Blute; 2. der Ort (Gefäßbezirk), wo die Milzbrandbazillen in das Blut eingeführt werden; 3. die Veränderungen der leukocytären und erythrocytären Elemente des

Blutes nach der Zufuhr der Milzbrandbazillen; 4. die Vermeidung einer durch die Milzbrandzufuhr zum Blut und durch die Versuchsanordnung überhaupt veranlaßten Bakteriolyse; 5. die Vermeidung einer extravasalen Bakteriolyse der dem Gefäßsystem entzogenen und hier auf die An- oder Abwesenheit der Granulabildung untersuchten Bazillen; 6. das Verhalten der Milzbrandbazillen im Blut und in den verschiedenen inneren Organen, wobei, da diese Feststellung extravasal erfolgen mußte, die unter 4. und 5. angegebenen Verhältnisse besondere Berücksichtigung finden mußten.

Bezüglich der zu den folgenden Versuchen verwendeten Milzbrandbazillen kann ich auf das im vorausgehenden bereits Erwähnte hinweisen; der verwendete Stamm (Ax. M.) tötete bei intraperitonealer Infektion Meerschweine nach 12 bis 30 Stunden, Kaninchen nach 24 bis 48 Stunden und wurde nach öfterer Überimpfung auf Agar (12 bis 15 Generationen) stets wieder durch das Tier geschickt. Für die Zufuhr zum Blute des lebenden Tieres wurde eine 12- bis 18stündige (nie ältere) schräge Agarkultur in 3 *cm*³ Kochsalzlösung von 0·92% aufgeschwemmt, nach Tunlichkeit fein verteilt[1] und 5 bis 10 Minuten nach der Herstellung wurden sofort 2 *cm*³ dieser Suspension dem Tier einverleibt. Die Verwendung größerer Mengen zur Injektion ist auf das Versuchsergebnis von Einfluß und wurde stets vermieden.

Die verwendeten Kaninchen, in deren strömendem Blute die Bakteriolyse festgestellt werden sollte, waren junge Tiere von 700 bis 1000 *g* Körpergewicht, da es bei solchen Tieren leicht möglich ist, die gesamte oder doch nahezu die gesamte Blutmenge für die Untersuchung der Bakteriolyse verwenden zu können. Durch eine größere Reihe von Kontrolluntersuchungen hatte ich mich von der bakteriziden und bakteriolytischen Wirksamkeit der extravaskulären Sera derartiger Tiere (vergl. z. B.

[1] Der verwendete Stamm ließ sich in der genannten Kochsalzlösung sehr gleichmäßig suspendieren, mit bloßem Auge waren in der Lösung keinerlei Flocken und Flöckchen kenntlich; bei der mikroskopischen Prüfung im hängenden Tropfen und im Färbepräparat waren noch Ketten von fünf bis zehn Einzelindividuen nachweisbar, die Hauptmasse der Bazillen bestand jedoch aus völlig isolierten oder meistens zu zwei bis drei miteinander vereinigten Stäben.

[illegible]

b) Art und Ort der Milzbrandbazillenzufuhr zum strömenden Blute.

Anfangs wurde die Milzbrandinjektion durch die Ohrvene des nicht fixierten Tieres vorgenommen, worauf das Kaninchen erst, wenn es entblutet werden sollte, auf das Spannbrett fixiert wurde. Da aber diese Art der Injektion an so kleinen Tieren nur schwer ausführbar und mit Gefahren für den Arbeitenden verbunden ist, so wurde sie sehr bald ganz verlassen, zumal sich in besonderen Versuchen gezeigt hatte, daß diese beschwerliche Art der Injektion gegenüber der weit bequemeren Injektion in die Jugularvene (gegen das Herz zu) gar keine sonstigen Vorteile darbietet, und das Versuchsergebnis bei beiden Arten der Injektion völlig miteinander übereinstimmt.

Aber von der Möglichkeit ausgehend, daß vielleicht der bei Verwendung der Spritze unvermeidliche Injektionsdruck das Versuchsergebnis beeinflussen könne, wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Milzbrandbazillensuspension nicht mit der Spritze injiziert, sondern durch eine entsprechend hergerichtete, in die Vena jugularis externa eingebundene Glaskanüle herzwärts infundiert, wobei die Suspension nach Freigabe der Verbindung spontan infolge der Saugkraft des Herzens und bei den spontanen Respirationsbewegungen des Tieres ohne jegliche Anwendung von Druck gegen das Herz abfloß.

Außerdem wurde in zahlreichen Versuchen, auf die später näher einzugehen sein wird, die Einführung der Milzbrandbazillen in die Blutbahn durch andere Gefäße und dann stets mit Anwendung der Spritze vorgenommen, und zwar wurden derartige Versuche durchgeführt an der Vena cruralis (Injektion herzwärts), an der Arteria carotis (Injektion hirnwärts) und an der Arteria femoralis (Injektion peripherwärts).

c) Veränderungen der Zahl von Leukocyten und Erythrocyten.

Die Einführung der Milzbrandsuspension in die Blutbahn ist stets von einer sofort eintretenden hochgradigen Abnahme der leukocytären Elemente im Blute (Carotis, Jugularis, rechte und linke Herzkammer) begleitet, welche sich während der Versuchsdauer (15 bis 30 Minuten) noch steigert und welche den Charakter der von mir zuerst beschriebenen Leukopenie, beziehungsweise Leukolyse[1] trägt, gleichgültig in welcher Art und an welchem Orte die Einführung der Milzbrandbazillen in das Blut vorgenommen wird. Dazu ist zu bemerken, daß eine gleichkonzentrierte Kochsalzlösung allein die genannte Veränderung der Leukocytenmenge nicht hervorruft, und daß die Erythrocytenmenge auch nach der Milzbrandzufuhr zum Blute keine irgendwie nennenswerte Änderung erkennen läßt.

Da nun von verschiedenen, namentlich französischen Autoren (Metschnikoff, Levaditi, Pierallini) das Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute nach der Injektion von Mikroben in das Blut (Phagolyse)[2] mit dem Freiwerden von Komplement in Beziehung gebracht wird, so versuchte ich zunächst nach der von Levaditi[3] für Meerschweine und Kaninchen angegebenen Methode diese sogenannte Phagolyse zu umgehen. Ich bin aber nicht in der Lage, die Angaben Levaditi's für Kaninchen bestätigen zu können. Wurde den Kaninchen 5 *cm*³ Bouillon in die Blutbahn injiziert, so ruft diese Injektion bereits eine starke Leukopenie hervor, die durch die sofort nachfolgende Milzbrandinjektion in das Blut noch gesteigert wird. Wartet man aber nach der Bouilloninjektion, wie es Levaditi tat, einige Stunden ab, bis bereits deutliche Leukozytose im Blute nachweisbar war, und nahm dann erst die Zufuhr von Milzbrandbazillen zum Blute vor, so

---

[1] Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena, 1892.

[2] Die französischen Autoren gebrauchen den Ausdruck Phagolyse sowohl in dem Sinne der Leukopenie als der Leukolyse, doch sprechen sie sich vielfach für eine Zerstörung der Leukocyten im Blute dabei aus.

[3] Annales de l'Institut Pasteur, 1901, T. XV, p. 916 und 920.

blieb in meinen Versuchen, wie die folgenden Beispiele zeigen werden, die Leukozytenabnahme niemals aus; sie trat beim bestehenden Hochstand der Leukocytenzahlen nicht so bestechend hervor, war aber immer stark ausgeprägt.

Es ist mir auch auf verschiedene andere Weise nie gelungen, die Leukopenie nach der Bakterieninjektion zu vermeiden. Ich möchte mich aber an diesem Orte nicht weiter mit der Untersuchung darüber befassen, ob diese Leukopenie auf einer Leukolyse oder bloß auf einer Verdrängung der Leukozyten aus den peripheren Gefäßen in innere Organe (Lunge, Milz) beruht (Goldscheider und Jakob);[1] ich möchte hier nur bemerken, daß man auch an ganz normalen, frisch entbluteten Kaninchen hochgradige Ansammlungen leukozytärer Elemente innerhalb der Lungen antreffen kann. Ich werde bei einer andern Gelegenheit auf diese Verhältnisse näher einzugehen haben.

Im Verlaufe dieser Versuche hatte sich aber gezeigt, daß die der Milzbrandinjektion unmittelbar folgende Leukopenie an dem Vorhandensein oder Fehlen der intravaskulären Granulabildung der Milzbrandbazillen unmöglich beteiligt sein kann, da eine Versuchsanordnung gefunden werden konnte, bei welcher trotz der sehr energisch eingetretenen Leukopenie (Phagolyse) doch die intravaskuläre Granulabildung der Hauptsache nach fehlte oder doch nur schwach entwickelt war, während bei einer andern Versuchsanordnung bei gleich energischer Leukopenie die intravaskuläre Granulabildung sehr hochgradig vorhanden war. Die diesbezüglichen Versuche werden später im Zusammenhange mitgeteilt werden. Ich bin daher auf Grund dieser Befunde der Meinung, daß die angeführte Art der Leukopenie nicht in unmittelbarer Beziehung zur An- oder Abwesenheit der intravaskulären Granulabildung bei Milzbrandbazillen im zirkulierenden Blute von Kaninchen steht und glaube die erstere daher nach dieser Richtung hin nicht weiter berücksichtigen zu sollen.

---

[1] Zeitschr. für klin. Med., 1894, Bd. 25.

d) Vermeidung der durch die Milzbrandzufuhr und durch die Versuchsanordnung überhaupt veranlaßten Bakteriolyse.

Nachdem die durch die Milzbrandzufuhr veranlaßte Leukopenie sich für die Frage der Granulabildung als belanglos erwiesen hatte, mußte auch die Veränderung der Erythrocyten nach dieser Richtung näher geprüft werden. Eine der Leukopenie analoge Erscheinung, die als Erythropenie bezeichnet werden könnte, stellt sich nach der Milzbrandzufuhr nicht ein, ist auch sonst bisher nur sehr selten beobachtet worden. Aber auch eine Erythrolyse muß bei der Bazillenzufuhr und bei der weiteren Versuchsanordnung überhaupt sorgfältig vermieden werden, da die roten Blutkörperchen als zellige Elemente oder deren Derivate bei der Frage der Komplementbildung jedenfalls in Betracht gezogen werden müssen, und da gewisse, bei einer andern Gelegenheit näher zu begründende Erfahrungen auf eine gewisse Wichtigkeit der Erythrolyse speziell für die Granulabildung der Anthraxbazillen hinwiesen.

In dieser Beziehung erscheint nun die Suspension der zur Injektion oder Infusion verwendeten Milzbrandbazillen in isotonischer Kochsalzlösung ($0 \cdot 92\,\%$) vollständig ausreichend zu sein. Niemals konnten unter diesen Verhältnissen während der ganzen Versuchsdauer irgendwelche Zeichen der intravasalen Hämolyse (Hämoglobinämie, Schattenbildung der Erythrozyten) oder irgendwelche Zeichen des Absterbens von Erythrozyten (Poikilokytose und sonstige Veränderungen am Diskoplasma) konstatiert werden.

Während der weiteren kurzen Versuchsdauer (15 bis 30 Minuten) bleibt dann das Tier sich selbst überlassen, ohne daß äußere Schädlichkeiten als Ursache einer Komplementbildung auf dasselbe einwirken würden. Allerdings tritt durch die dauernde Fixierung des Tieres allein eine ständige Abnahme der Leukocyten im Blut ein,[1] allein für diese Form der Leukopenie gelten dieselben Verhältnisse, die im vorausgehenden bereits auseinandergesetzt wurden. Ob durch die

---

[1] Vergl. Löwit, Studien zur Phys. und Pathol. des Blutes etc., l. c., p. 8 f.

Anwesenheit der Milzbrandbazillen im Blut und auch in den Organen des Versuchstieres eine intravitale und intravasale Bakterizidie im Blutplasma erst geschaffen wird, ist eine gesonderte Frage, die uns später noch beschäftigen wird.

e) Vermeidung der extravasalen Bakteriolyse bei der Untersuchung des Blutes.

Da die Feststellung der Granulabildung an den in das Blut eingeführten Milzbrandbazillen (nach der entsprechenden Versuchsdauer) doch im extravasalen Blut und mit Rücksicht auf das rasche Verschwinden der Bazillen aus dem Blute möglichst am gesamten Blute des Tieres erfolgen mußte, im extravasalen Blut aber jedenfalls, wie die Studien des I. Teiles dieser Abhandlung ergeben haben, eine Granulabildung an den Milzbrandbazillen zu stande kommen kann, die dann nicht als der Ausdruck eines bereits im strömenden Blute stattgehabten Vorganges angesehen werden dürfte, so mußte das Hauptaugenmerk darauf gerichtet werden, daß mit dem Moment, wo die in das Blut eingeführten Milzbrandbazillen mit der Blutentnahme die Gefäßbahn verlassen, keinerlei Verhältnisse eintreten, die eine extravasale Granulabildung ermöglichen. Nur wenn das gelang, durfte eine unter diesen Verhältnissen an den Milzbrandbazillen extravasal nachgewiesene Granulabildung bereits als der Ausdruck intravasaler und intravitaler Vorgänge, mithin wohl auch als der Ausdruck einer Komplementwirkung im strömenden Blut angesehen werden.

Der Weg zur Erreichung dieses Zieles war durch die vorausgehenden Untersuchungen klar vorgezeichnet, da ja im Magnesiumsulfatplasma von der angegebenen Konzentration weder eine Bakterizidie der Milzbrandbazillen nach der Methode des Plattentodes noch eine Bakteriolyse durch Granulabildung noch irgendwelche auf Störung des osmotischen Systems der Bazillen hinweisende Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Im einzelnen wurde also derart verfahren, daß nach der gewählten Versuchsdauer das Blut des infizierten Kaninchens aus der Carotis direkt in mit 7% $MgSO_4$ gefüllten Spitzröhrchen in dem früher angeführten Verhältnis 3:1 aufgefangen und sofort innig vermischt wurde. Gewöhnlich wurden

acht solche Spitzröhrchen gefüllt. Nun wird sofort in einer rasch gehenden, elektrisch betriebenen Zentrifuge 5 bis 7 Minuten zentrifugiert. Nach dieser Zeit sind in dem Salzplasma nahezu sämtliche Erythrocyten ausgeschleudert.

Die überstehende, trübe, in der Regel milchig weiße Flüssigkeit wird nun vorsichtig abgehoben, wobei man der abzentrifugierten Lage der Erythrocyten nicht zu nahe kommen darf; sie enthält massenhaft Blutplättchen, eine wechselnde, manchmal recht große Anzahl von Leukocyten, und Milzbrandbazillen in wechselnden Mengen. Sollte das abgehobene Magnesiumsulfatplasma noch eine größere Menge von roten Blutkörperchen enthalten, was man schon makroskopisch an seiner gelblichen bis rötlichen Färbung erkennen kann, so empfiehlt es sich, nochmals einige Minuten (2 bis 5) zu zentrifugieren und das Plasma neuerdings abzuheben. Eine geringe Menge von Erythrocyten im Plasma, etwa so viel, daß in der Spitze der Röhrchen nach dem Zentrifugieren ein kleiner roter Knopf sitzt, ist für den Erfolg des Versuches belanglos, eine größere Menge von Erythrocyten muß jedoch entschieden vermieden werden, da sich ergeben hat, daß die bei der weiteren Behandlung des Plasmas notwendigerweise eintretende Auflösung der roten Blutkörperchen (durch Wasserwirkung) das Eintreten einer extravasalen Granulabildung an den Milzbrandbazillen in hohem Grade begünstigt, während die gleichzeitige Anwesenheit zahlreicher leukocytärer Elemente im Plasma ohne wesentlichen Einfluß auf die extravasale Granulabildung unter den gewählten Versuchsbedingungen zu sein scheint.

In dem auf diese Weise gewonnenen möglichst erythrocytenfreien Magnesiumsulfatplasma wird nun die Beschaffenheit der darin enthaltenen Milzbrandbazillen in folgender Weise festgestellt.[1] Das trübe, weißliche Plasma wird in Spitzröhrchen

---

[1] In dem Bodensatze der nach dem ersten, 5 bis 7 Minuten währenden Zentrifugieren, ausgeschleuderten Erythrocyten sind gleichfalls Milzbrandbazillen vorhanden. Aber da sich gezeigt hatte, daß bei diesem kurz dauernden Zentrifugieren die Hauptmasse der Bazillen doch im Plasma verbleibt, da ferner eine genaue Untersuchung der zwischen den Erythrocyten gelagerten Bazillen ohne Hämolyse vorderhand nicht durchführbar war, so wurden diese im roten Bodensatz gelegenen Milzbrandbazillen weiterhin vernachlässigt.

30 bis 45 Minuten lang energisch zentrifugiert, bis sich das Plasma selbst vollständig geklärt hat und am Boden des Röhrchens ein mehr weniger mächtiger weißer Bodensatz abgelagert ist, in welchem die Plättchen, Leukocyten und Bazillen enthalten sind, während das nunmehr klare Plasma höchstens noch vereinzelte Plättchen bei der mikroskopischen Prüfung erkennen läßt.

Dieses klare Plasma, das sich auch bei kultureller Prüfung als bazillenarm, manchmal geradezu als bazillenfrei erwies, wird nunmehr abgegossen und der Bodensatz unter jedesmaligem Aufrühren zwei- bis dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und zentrifugiert. Schließlich wird der Bodensatz in einigen Tropfen Wasser aufgeschwemmt, wobei man darauf zu achten hat, daß keinerlei Flocken und gröbere Partikelchen unzerteilt bleiben und zur mikroskopischen Untersuchung in gleichmäßiger, aber nicht zu dicker Lage am Deckgläschen rasch, d. i. unter gelindem Erwärmen angetrocknet, nach Gram in der oben erwähnten Weise gefärbt und in Jodgummi eingeschlossen.

Die Kontrollversuche wurden derart vorgenommen, daß in der eben angegebenen Weise hergestelltes, möglichst erythrocytenfreies Magnesiumsulfatplasma von völlig normalen (nicht infizierten) Kaninchen mit virulentem Milzbrand geimpft und im Thermostaten bei 37° C. 15 bis 60 Minuten stehen gelassen wird, worauf dann die Ausschleuderung und Waschung der im Plasma enthaltenen Blutplättchen, Leukocyten und Milzbrandbazillen in der gleichen Weise, wie eben beschrieben wurde, durchgeführt wird. Da in diesen Kontrollversuchen die Granulabildung an den Milzbrandbazillen nicht eintritt, höchstens bei längerer Einwirkung des Salzplasmas vereinzelte Stäbe mit Tropfen- und Schollenbildung angetroffen werden, da ferner auch in den Versuchen am infizierten Kaninchen trotz konstanter reichlicher Anwesenheit von Plättchen und Leukocyten im Bodensatze des ausgeschleuderten Plasmas die Beschaffenheit der daselbst vorhandenen Milzbrandbazillen je nach der verschiedenen Versuchsanordnung eine ganz verschiedene, entweder vorwiegend normal oder vorwiegend granuliert, sein kann, so geht daraus hervor, daß, wie bereits erwähnt wurde,

die Anwesenheit der Plättchen und Leukocyten im extravasalen Plasma unter den gewählten Versuchsbedingungen ohne Einfluß auf das Auftreten der Granulabildung an den Milzbrandbazillen ist, und daß die zur Untersuchung des extravasalen Blutes verwendeten Methoden eine Granulabildung der darin enthaltenen Milzbrandbazillen nicht hervorzurufen vermögen.

Nach alledem halte ich mich für berechtigt, eine unter den angeführten Versuchsbedingungen auftretende Granulabildung an den intravasal beim Kaninchen eingeführten Milzbrandbazillen auf intravitale Verhältnisse des strömenden Blutes zurückführen und als intravitale Komplementwirkung auffassen zu dürfen.

f) Vermeidung der extravasalen Bakteriolyse bei der Untersuchung der Organe.

Da die in das Blut eingeführten Bazillen aus diesem rasch verschwinden und in die inneren Organe deponiert werden, so mußte auch die Beschaffenheit der Milzbrandbazillen in diesen Organen in das Bereich der Untersuchung gezogen werden. Die dabei befolgte Methode war der am Blut erprobten im wesentlichen nachgebildet worden.

Die dem eben entbluteten (infizierten) Tiere möglichst aseptisch entnommenen ganzen Organe oder Organteile wurden sofort in 10 bis 20 *cm*³ einer sterilen 2·5% Lösung von schwefelsaurer Magnesia übertragen, in derselben unter aseptischen Kautelen ausgepreßt und schließlich das Organ selbst und alle gröberen, zurückbleibenden Organteile entfernt. Die Reihenfolge der Entnahme war stets folgende: Lunge, Milz, Lymphdrüsen (Pancreas Aselli), Leber, Knochenmark, Gehirn.

Das Knochenmark wurde stets aus dem ganzen Femur der einen Seite genommen. Als in der Regel stark fetthaltiges Gewebe schwimmt es nach dem Auspressen in der Salzlösung obenauf und kann nach dem Zentrifugieren in toto samt den freigewordenen Fettropfen abgegossen werden.

Das Gehirn (Großhirn und Kleinhirn inklusive Medulla oblongata), bei welchem ebenso wie beim Knochenmark ein völlig aseptisches Arbeiten nicht möglich war, wurde unter der

Salzlösung in einer Porzellanreibschale mit Messer und Pistill ausgepreßt, die Lösung dann sofort durch Glaswolle filtriert und zu den weiteren Untersuchungen verwendet. Alle diese notwendigerweise unter Luftzutritt vorzunehmenden Manipulationen können binnen wenigen Minuten vollendet sein.

Die von den verschiedenen Organen erhaltenen Suspensionen wurden nun sofort einer kurz dauernden Zentrifugierung zur möglichst vollkommenen Abschleuderung der darin enthaltenen Erythrocyten unterworfen, was stets bereits nach 2 bis 4 Minuten erfolgt ist. Sollte nach dieser Zeit die Suspension noch rötlich gefärbt sein, so ist behufs möglichst vollständiger Ausschleuderung der Erythrocyten neuerdings 2 bis 5 Minuten zu zentrifugieren. Die nun farblose, aber bei den verschiedenen Organen infolge wechselnden Gehaltes an aufgeschwemmten zelligen Elementen, respektive deren Trümmer, bald mehr, bald weniger trübe Suspension wird jetzt gesondert einer $^1/_2$- bis $^3/_4$stündigen Zentrifugierung unterworfen, bis die Hauptmasse der vorhandenen morphotischen Elemente als mehr weniger großer Pfropf am Boden des Spitzröhrchens abgesetzt ist. Nun wird abgegossen, der Pfropf unter jeweiligem Aufrühren zwei- bis dreimal mit Wasser gewaschen, schließlich in wenigen Tropfen Wasser fein suspendiert und in der üblichen Weise am Deckglastrockenpräparat zur Gramfärbung und zum Einschluß in Jodgummi verwendet. Auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung und nicht zu dicke Lage am Deckglase sowie auf eine möglichst vollständige Entfernung der Erythrocyten aus der Organsuspension ist auch hier ein besonderes Augenmerk zu richten.

Die Kontrollversuche wurden hier in der Weise vorgenommen, daß die Organe normaler, eben entbluteter Kaninchen in ganz analoger Weise verarbeitet und nach Entfernung der Erythrocyten aus der Suspension mit virulentem Anthrax geimpft wurden, worauf sie nach $^1/_4$- bis einstündigem Aufenthalt im Thermostaten bei 37° C. den weiteren, oben für die Organe des infizierten Tieres erwähnten Manipulationen unterworfen wurden.

Ich kann hier kurz darauf hinweisen, daß ich bei genauer Einhaltung der gegebenen Vorschriften in den Suspensionen der

verschiedenen Organe normaler entbluteter Kaninchen an den hinzugefügten Milzbrandbazillen niemals die Erscheinungen der Granulabildung, höchstens das Auftreten von Tropfen- und Schollenbildung an vereinzelten Milzbrandstäben gesehen habe, daß ich mich mithin auch hier für berechtigt halte, die in den Organsuspensionen der intravital und intravasal mit Milzbrand infizierten Kaninchen nachgewiesenen Veränderungen als den Ausdruck intravitaler Vorgänge in diesen Organen anzusehen.

g) Zählung der granulierten und nicht granulierten Milzbrandbazillen im Blut und in den Organen.

Da Vorversuche ergeben hatten, daß je nach der wechselnden Versuchsanordnung die Mengenverhältnisse der im Blute der infizierten Kaninchen und teilweise auch in den Organen nachweisbaren granulierten und nicht granulierten (homogenen) Milzbrandbazillen sehr wechselnde waren, so konnte eine bloße Abschätzung dieser Verhältnisse nicht genügen, es mußte vielmehr eine annähernde Zählung der im Präparat vorhandenen verschiedenartig beschaffenen Milzbrandbazillen durchzuführen versucht werden. Sobald man sich nun bloß auf die Feststellung des prozentualen Verhältnisses der in Betracht kommenden Veränderungen (normale und granulierte Bazillen) beschränkte, bot die Durchführung dieses Postulates keine weiteren Schwierigkeiten.

Es wurde bereits früher bemerkt, daß die in der Kochsalzlösung suspendierten Milzbrandbazillen, die zur Infektion des Kaninchens verwendet wurden, der Hauptsache nach mit Ausnahme weniger, zu kurzen Ketten vereinigter Fäden in einzelnen Stäben isoliert waren. Nach der Injektion oder Infusion dieser Suspension in das Blut, und nach der binnen längstens 30 Minuten vorgenommenen Entblutung des Tieres durch die Art. carotis wurden im Blute selbst in den meisten Fällen nur spärliche Milzbrandbazillen vorgefunden, die stets isoliert, höchstens zu zwei bis drei Stäben miteinander vereinigt waren. Die Feststellung des Mengenverhältnisses der granulierten und nicht granulierten Milzbrandbazillen im Präparat war hiebei wohl eine Geduldprobe, da niemals weniger als 70 bis 80, in der

Regel aber über 100 Einzelindividuen gezählt wurden, bot aber sonst keinerlei Schwierigkeiten dar. Auch in jenen Fällen, wo die Bazillen im Blut in größeren Mengen vorhanden erschienen, waren sie der Hauptmasse nach isoliert, ab und zu wurden sie dann auch zu kleineren Häufchen vereinigt gefunden, die, sobald sie nicht mehr genügend unter dem Mikroskop differenziert werden konnten, von der Zählung ausgeschlossen wurden.

Die Zählung wurde stets nach Einschluß des Präparates in Jodgummilösung vorgenommen; diese Art des Einschlusses hat sich gerade für die Zählung besonders bewährt, weil die dann schwarz gefärbten Körnchen der granulierten Bazillen selbst bei völlig isoliert gelegenen Milzbrandbazillen gegen den gelben Untergrund scharf hervortreten und schon bei mittleren Vergrößerungen erkannt werden können, wodurch die Zählung der granulierten und auch der nicht granulierten Bazillen ungemein erleichtert wird. Sind nämlich nur wenige Bazillen im Präparat, so ist es sehr von Vorteil, die Bazillen zunächst mit mittleren Vergrößerungen (Reichert Obj. 5, Comp. Ocul. 12) zu sichten und dann erst mit Ölimmersion die genauere morphologische Beschaffenheit des eingestellten Bazillus zu bestimmen. Sind jedoch viel Bazillen im Präparat vorhanden, so kann man gleich von vornherein mit der Ölimmersion arbeiten, was dann weniger umständlich ist.

Bei der Auszählung der in den Organen des entbluteten Tieres enthaltenen Bazillen wurde im wesentlichen ganz ebenso wie beim Blute verfahren. Es ist nur zu bemerken, daß in der Lunge der infizierten Tiere stets massenhaft Bazillen angetroffen wurden, die, vielfach isoliert oder zu kurzen Ketten vereinigt, manchmal aber auch in Häufchen zusammengedrängt liegen, die dann gleichfalls von der Zählung ausgeschlossen werden mußten. Infolgedessen muß die Feststellung des Zahlenverhältnisses in den Lungen als recht ungenau bezeichnet werden, ein Nachteil, der durch die Massenhaftigkeit der Bazillen gerade in den Lungen bis zu einem gewissen Grade wieder ausgeglichen wird.

In allen andern untersuchten Organen, selbst wenn die Zahl der darin enthaltenen Bazillen eine sehr große war, wurden derartige Haufenbildungen stets vermißt, namentlich werden die

Milzbrandbazillen aus Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark und Leber stets nur isoliert, höchstens zu zweien vereinigt, angetroffen.

Ob die im Blut und in den Organen der infizierten Tiere nachgewiesenen Milzbrandbazillen intra- oder extrazellulär gelagert waren, wurde im Detail nicht genauer verfolgt. In Präparaten aus dem Blute selbst habe ich nur in wenigen Fällen den Eindruck gehabt, daß ein Einschluß von Bazillen in Zellen vorliegt, die größte Überzahl der Bazillen war hier extrazellulär gelagert. Unter den Organen waren es namentlich die Lungen, wo am häufigsten auf Phagocytose hinweisende Erscheinungen nachweisbar waren, aber auch hier wurde stets die Überzahl der massenhaft vorhandenen Milzbrandbazillen, soweit die gewählte Untersuchungsmethode eine Entscheidung hierüber überhaupt zuließ, extrazellulär vorgefunden. Es soll aber auf diese Seite der Frage hier nicht näher eingegangen werden.

Es ist wohl ohneweiters einleuchtend, daß die vorgenommenen Zählungen nur approximative Werte ergeben können, die aber für die Beurteilung der hier in Betracht kommenden Verhältnisse als ausreichend bezeichnet werden müssen. Fehlergrenzen zwischen 5 bis 15 % können die Ergebnisse, die hier in Frage kommen, kaum beeinflussen und gelegentlich vorgenommene Kontrollzählungen am gleichen Präparat oder an einem zweiten und dritten Präparat des gleichen Objektes haben ergeben, daß solche Differenzen in der Mehrzahl der Fälle, selten größere (bis zu 25 %), tatsächlich vorkommen. Ich habe mich daher auch in der Regel, schon mit Rücksicht auf die Länge der Zeit, welche eine Zählung erfordert, mit der einmaligen Feststellung des jeweiligen Verhältnisses zwischen normalen und granulierten Bazillen und mit gelegentlichen Kontrollzählungen begnügt.

Unter den Fehlerquellen, welche bei der Auszählung der Bazillen jedenfalls das Resultat ganz wesentlich beeinflussen müssen, nimmt der bereits erwähnte Umstand eine ganz hervorragende Rolle ein, daß die Milzbrandbazillen, auch wenn es sich um ganz virulente Formen handelt, nach der Einwirkung von Serum und ebenso auch nach der Einführung in das strömende Blut bei der nachfolgenden Gramfärbung eine starke

Entfärbbarkeit gegen Alkohol zeigen. Man kann sich in diesbezüglichen Präparaten leicht davon überzeugen, daß eine gewisse Anzahl von Milzbrandbazillen unter solchen Verhältnissen dann in der Regel entfärbt ist, eine Zahl, die um so größer wird, je länger die Alkoholeinwirkung dauert. Aber wie an Milzbrandbazillen aus Blutserum (vergl. oben), so lernt man durch Übung auch an den Milzbrandbazillen aus dem strömenden Blut und aus den Organen des entbluteten Tieres diese Dauer richtig oder doch zum mindesten gleichartig handhaben, so daß man allerdings mit einem Versuchsfehler, aber doch mit einem solchen arbeitet, der in allen Beobachtungen im wesentlichen der gleiche bleibt. Übrigens muß noch bemerkt werden, daß die unter den geschilderten Verhältnissen eintretende Entfärbung die granulierten Bazillen nicht in höherem Maß als die nicht granulierten, normal aussehenden betrifft, wovon man sich schon an den in Jodgummi eingeschlossenen, nach Gram gefärbten, aber auch an nach andern Methoden nachgefärbten Präparaten überzeugen kann.

Die im folgenden mitzuteilenden Beobachtungen liefern durch die gute Übereinstimmung der unter den gleichen Versuchsbedingungen erhaltenen Zählungen den Beweis dafür, daß die verwendete Zählmethode, trotz der ihr anhaftenden Fehler, doch brauchbare Vergleichswerte ergibt, worauf es ja allein bei der Vornahme der Zählungen ankam.

V. Kapitel.

Intravasale Bakteriolyse bei verschiedenen Versuchsanordnungen.

a) Intravasale Bakteriolyse bei Injektion der Milzbrandbazillen in die Jugularvene gegen das Herz.

In dieser an acht Kaninchen stets mit übereinstimmendem Erfolge durchgeführten Versuchsreihe wurden 2 cm^3 der oben angegebenen Bazillensuspension durch die Jugularvene mit der Spritze, also mit Anwendung eines gewissen Injektionsdruckes, gegen das Herz injiziert. Das Tier blieb dann 7 bis 30 Minuten aufgespannt, wurde hierauf in der angegebenen Weise entblutet und untersucht.

Als Beleg für die hiebei erhaltenen Ergebnisse lasse ich drei Versuchsprotokolle folgen, die übrigen fünf waren im wesentlichen gleichlautend.

1. 27. Februar 1904. Kaninchen, 850 *g*, zeigt nach dem Aufspannen im Carotisblute

Leukocyten... 7321, Erythrocyten... 7,317.000.
Einkernige ... 45%
Mehrkernige .. 55%

Unmittelbar nach der Injektion von 2 cm^3 Bazillensuspension in die Jugularvene werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 2824, Erythrocyten... 6,845.000
Einkernige ... 82%
Mehrkernige .. 18%

Unmittelbar vor dem Entbluten des Tieres (7 Minuten nach der Injektion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 1512, Erythrocyten... 7,016.000
Einkernige ... 86%
Mehrkernige .. 14%

Die Entblutung des Tieres wurde 7 Minuten nach der Injektion vorgenommen; die Untersuchung des Blutes und der Organe ergab mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen....... 4·2%
Prägranulierte Bazillen .. 0 % } 95·8%
Granulierte Bazillen..... 95·8% }

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 38%
Prägranulierte Bazillen .... 12% } 62%
Granulierte Bazillen ...... 50% }

Milz enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 68%
Prägranulierte Bazillen .... 6% } 32%
Granulierte Bazillen....... 26% }

Lymphdrüsen enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	74%	
Prägranulierte Bazillen	0%	26%
Granulierte Bazillen.......	26%	

Knochenmark enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen.......	92·5%	
Prägranulierte Bazillen ..	0 %	7·5%
Granulierte Bazillen	7·5%	

Gehirn enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	11%	
Prägranulierte Bazillen	17%	89%
Granulierte Bazillen.......	72%	

2. 16. Februar 1904. Kaninchen, 850 *g*, zeigt nach dem Aufspannen im Carotisblute

Leukocyten... 6809, Erythrocyten... 7,318.000
Einkernig 62%
Mehrkernig... 38%

Unmittelbar nach der Injektion von 2 cm^3 Bazillensuspension in die Jugularvene werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 1694, Erythrocyten... —
Einkernig 91%
Mehrkernig... 9%

Unmittelbar vor dem Entbluten des Tieres (15 Minuten nach der Injektion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 865, Erythrocyten... 6,854.000
Einkernig 93%
Mehrkernig... 7%

Die Entblutung des Tieres wird 15 Minuten nach der Injektion vorgenommen; die Untersuchung des Blutes und der Organe ergab mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	10%	
Prägranulierte Bazillen	0%	90%
Granulierte Bazillen	90%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	36%	
Prägranulierte Bazillen	10%	64%
Granulierte Bazillen	54%	

Milz enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	77%	
Prägranulierte Bazillen	0%	23%
Granulierte Bazillen	23%	

Lymphdrüsen enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	67%	
Prägranulierte Bazillen	8%	33%
Granulierte Bazillen	25%	

Knochenmark enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	75%	
Prägranulierte Bazillen	0%	25%
Granulierte Bazillen	25%	

Gehirn enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	8%	
Prägranulierte Bazillen	17%	92%
Granulierte Bazillen	75%	

3. 9. Juni 1904. Kaninchen, 775 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute

Leukocyten . . . 8807, Erythrocyten . . . 7,812.000
Einkernig 46%
Mehrkernig . . . 54%

Unmittelbar nach der Injektion von 2 cm^3 Bazillensuspension in die Jugularvene werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 2448, Erythrocyten... 7,075.000
Einkernig .... 82 %
Mehrkernig... 18 %

Unmittelbar vor dem Entbluten des Tieres (25 Minuten nach der Injektion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 1165, Erythrocyten... 7,743.000
Einkernig .... 92 %
Mehrkernig... 8 %

Die Entblutung des Tieres erfolgt 25 Minuten nach der Injektion; die Untersuchung des Blutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	8 %	
Prägranulierte Bazillen	0 %	92 %
Granulierte Bazillen	92 %	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	10 %	
Prägranulierte Bazillen	10 %	90 %
Granulierte Bazillen	80 %	

Milz enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	57 %	
Prägranulierte Bazillen	9 %	43 %
Granulierte Bazillen	34 %	

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	5 %	
Prägranulierte Bazillen	0 %	95 %
Granulierte Bazillen	95 %	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Gehirn enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	4 %	
Prägranulierte Bazillen	0 %	96 %
Granulierte Bazillen	96 %	

In zwei weiteren Versuchen dieser Reihe betrug die Menge der normalen Bazillen (15 und 20 Minuten nach der Injektion) 30 und 48 %, war also bedeutend größer als in den eben angeführten Beispielen. Immerhin muß auch in diesen beiden Fällen die im Anschluß an die Injektion auftretende intravasale Bakteriolyse als eine recht hochgradige bezeichnet werden.

Da nun in allen diesen Versuchen sehr bald nach der Injektion eine ihrer Größe nach wechselnde, meistens aber sehr hochgradige Bakteriolyse im strömenden Blute nachgewiesen werden konnte, so mußte hierin zunächst eine Bestätigung der in Deutschland nahezu allgemein verbreiteten Ansicht angenommen werden, daß die Milzbrandbazillen im Blute sofort oder doch binnen kurzer Zeit die zur Granulabildung nötigen Bedingungen, mithin auch das Komplement antreffen, was demnach zu Gunsten der Auffassung von der Präexistenz des betreffenden Komplementes im strömenden Blut entscheiden würde.

Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß unmittelbar im Anschluß an die Bazilleninjektion eine hochgradige Leukopenie im Carotisblut (und im Blut anderer Gefäßterritorien) eintritt, welche die Charaktere der von mir beschriebenen Leukolyse an sich trägt, die jedoch von andern Autoren als eine Verdrängung der Leukocyten in gewisse innere Organe aufgefaßt wird. Es könnte mithin in dieser Versuchsreihe die Anwesenheit des Komplementes im strömenden Blute nach der Auffassung von Metschnikoff und seinen Mitarbeitern direkt auf den durch die Injektion der Bazillen bedingten Leukocytenzerfall (Leukolyse = Phagolyse) oder indirekt durch irgend einen Vorgang veranlaßt werden, welcher durch die angenommene Verdrängung der Leukocyten in die inneren Organe hervorgerufen wird. Es soll aber diese Frage erst näher beleuchtet werden, bis auch die die Leukocyten betreffenden

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen . . . . 48 %
Prägranulierte Bazillen . . . . 6 % } 52 %
Granulierte Bazillen . . . . 46 %

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen, Gehirn wurde nicht untersucht.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen . . . . 25 %
Prägranulierte Bazillen . . . . 21 % } 75 %
Granulierte Bazillen . . . . . . 54 %

2. 19. März 1904. Kaninchen, 930 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten . . . 8154, Erythrocyten . . . 7,084.000
Einkernig . . . . 52 %
Mehrkernig . . . 48 %

Unmittelbar nach der Infusion von 2 cm^3 Bazillensuspension in die Jugularvene werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten . . . 3263, Erythrocyten . . . 7,244.000
Einkernig . . . . 86 %
Mehrkernig . . . 14 %

Unmittelbar vor dem Entbluten des Tieres (30 Minuten nach der Infusion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten . . . 2827, Erythrocyten . . . 7,574.000
Einkernig . . . . 88 %
Mehrkernig . . . 12 %

Die Entblutung des Tieres erfolgt 30 Minuten nach der Infusion; die Untersuchung des Blutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen . . . . 48 %
Prägranulierte Bazillen . . . . 7 % } 52 %
Granulierte Bazillen . . . . 45 %

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	15 %	
Prägranulierte Bazillen	16 %	85 %
Granulierte Bazillen	69 %	

Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten nur äußerst spärliche Milzbrandbazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	80 %	
Prägranulierte Bazillen	0 %	20 %
Granulierte Bazillen	20 %	

Gehirn wurde nicht bestimmt.

3. 16. Mai 1904. Kaninchen, 760 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten... 7674, Erythrocyten... 6,814.000
Einkernig .... 42 %
Mehrkernig ... 58 %

Unmittelbar nach der Infusion werden im Blute der Arteria femoralis gezählt:

Leukocyten 3317
Einkernig .... 79 %
Mehrkernig .... 21 %

Unmittelbar vor der Entblutung (22 Minuten nach der Infusion) werden gezählt:

Leukocyten... 1918, Erythrocyten... 6,585.000
Einkernig .... 90 %
Mehrkernig ... 10 %

Das Tier wird 22 Minuten nach der Infusion entblutet, die Untersuchung des Blutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

5. 6. Mai 1904. **Kaninchen**, 820 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten...	11.572,	Erythrocyten...	—
Einkernig....	75 %		
Mehrkernig...	25 %		

Unmittelbar nach der Infusion werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten........	1819
Einkernig.........	100 %
Mehrkernig........	0 %

Unmittelbar vor dem Entbluten (20 Minuten nach der Infusion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten........	3085
Einkernig.........	94 %
Mehrkernig.........	6 %

Das Tier wird 20 Minuten nach der Infusion entblutet; die Untersuchung des Blutes und der Organe mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen ergibt:

Das **Gesamtblut** enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	42 %	
Prägranulierte Bazillen....	24 %	58 %
Granulierte Bazillen......	34 %	

Lunge enthält sehr viel Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	14 %	
Prägranulierte Bazillen....	14 %	86 %
Granulierte Bazillen......	72 %	

Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält [illegible] Bazillen, davon

Normale Bazillen	[illegible]	
Prägranulierte Bazillen	[illegible]	[illegible]
Granulierte Bazillen	[illegible]	

[illegible]

6. 16. April 1904. Kaninchen, 900 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten... 7092, Erythrocyten... 6,617.000
Einkernig .... 41 %
Mehrkernig... 59 %

Unmittelbar nach der Infusion werden im Blute der Femoralvene gezählt:

Leukocyten... 1920, Erythrocyten... 7,744.000
Einkernig .... 92 %
Mehrkernig... 8 %

Unmittelbar vor dem Entbluten (20 Minuten) nach der Infusion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 1213, Erythrocyten... —
Einkernig .... 94 %
Mehrkernig... 6 %

Das Tier wird 20 Minuten nach der Infusion entblutet; die Untersuchung des Gesamtblutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 80 %
Prägranulierte Bazillen .... 5 % } 20 %
Granulierte Bazillen....... 15 % }

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 23 %
Prägranulierte Bazillen .... 36 % } 77 %
Granulierte Bazillen....... 41 % }

Milz enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 55 %
Prägranulierte Bazillen .... 15 % } 45 %
Granulierte Bazillen....... 30 % }

Lymphdrüsen enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 70 %
Prägranulierte Bazillen.... 6 % } 30 %
Granulierte Bazillen....... 24 %

Knochenmark enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 75 %
Prägranulierte Bazillen.... 0 % } 25 %
Granulierte Bazillen....... 25 %

Gehirn enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 18 %
Prägranulierte Bazillen.... 24 % } 82 %
Granulierte Bazillen....... 58 %

Die übrigen acht Versuche dieser Reihe fielen mit quantitativen Schwankungen in den einzelnen Fällen im wesentlichen gleichartig aus und sollen daher nicht besonders angeführt werden. Überblickt man nun die Ergebnisse der beiden bisher mitgeteilten Versuchsreihen, so zeigt es sich, daß die kleine und scheinbar so unbedeutende Abänderung der Versuchsanordnung, die in der zweiten Versuchsreihe durch die Infusion der Milzbrandbazillen an Stelle der Injektion in der ersten Versuchsreihe getreten war, eine ganz wesentliche Abänderung des Versuchsergebnisses für das Gesamtblut ergeben hat (vergl. Tabelle XXII).

In der folgenden Tabelle XXII (p. 132) sind die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen zusammengestellt, wobei die Mittelwerte der einzelnen Versuche berücksichtigt wurden, und wobei die prägranulierten und granulierten Bazillen zu einer Gruppe (granulierte Bazillen) zusammengezogen wurden, was ja dem Wesen nach gewiß berechtigt erscheint.

Es zeigt sich hiebei, daß bei der Injektion einer bestimmten Bazillenmenge in die Jugularvene gegen das Herz die bei weitem größte Überzahl der im Gesamtblute nach spätestens 15 bis 20 Minuten wiedergefundenen Bazillen als granulierte Bazillen

nachgewiesen werden, so daß nur 4 bis 48% normale Bazillen übrig bleiben, während bei der Infusion der annähernd gleichen Bazillenmenge am gleichen Ort und nach der gleichen Zeit die Menge der normalen (nicht granulierten) Bazillen im Gesamtblute bedeutend in die Höhe geht (Maximum 80%, Minimum 22%, Mittel aller Versuche 54%).

Zeigen nun auch die in der zweiten Versuchsreihe sich ergebenden, in einzelnen Versuchen recht weit voneinander abstehenden Grenzwerte an, daß auch bei dieser Versuchsanordnung noch recht wechselnde bakteriolytische Einflüsse auf die Mikroben im Gesamtblut einwirken können, so kann doch darüber kein Zweifel bestehen, daß bei der gewählten Versuchsanordnung eine sehr große Anzahl, oft sogar die Überzahl der in das Blut eingeführten Milzbrandbazillen normal bleibt, wenigstens keinerlei morphologische Zeichen der Bakteriolyse aufweist, während dieselben bei einer Minderzahl ganz deutlich ausgeprägt sein können.

Das Eine geht wohl aus der Nebeneinanderstellung dieser Versuchsergebnisse der beiden mitgeteilten Versuchsreihen sofort hervor, daß der Befund so zahlreicher, normaler Bazillen im Gesamtblute bei der Infusionsmethode mit dem auf die Präexistenz des Komplementes im strömenden Blute hinweisenden Versuchsergebnisse bei der Injektionsmethode nicht direkt vereinbarlich ist, da nichts darauf hindeutet und auch keinerlei Anhaltspunkte dafür gefunden werden können, daß das vermeintlich präexistierende Komplement, sei es ganz oder teilweise infolge der Infusion der Bazillen in die Blutbahn, außer Wirksamkeit gesetzt oder an der Entfaltung seiner Wirksamkeit behindert werden würde.

Es wird daher die Frage zu prüfen sein, wodurch die Veränderung des Versuchsergebnisses in den beiden Versuchsreihen bedingt sein kann?

Zunächst lehrt eine Prüfung der Versuchsprotokolle selbst, daß ein differentes Verhalten des leukocytären Apparats bei der Injektion und Infusion, woran man ja wohl zunächst denken könnte, an dem differenten Versuchsresultate nicht beteiligt sein kann.

Tabelle XXII.

Ort der Bazillenzählung	Injektion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene gegen das Herz		Infusion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene gegen das Herz	
	Mittel der normalen Bazillen in Prozenten (8 Versuche)	Mittel der granulierten Bazillen in Prozenten (8 Versuche)	Mittel der normalen Bazillen in Prozenten (14 Versuche)	Mittel der granulierten Bazillen in Prozenten (14 Versuche)
Gesamtblut . .	18·64%	81·36%	54%	46%
Lunge	25·2	74·8	26·5	73·5
Milz	64	36	55	45
Lymphdrüsen	—	—	-	—
Leber	63	37	56	44
Knochenmark	76	24	83	17
Gehirn	13	87	15	85

In beiden Fällen, sowohl bei der Injektion als bei der Infusion des Bazillenmateriales, tritt im Blut eine dem Wesen nach gleich starke und gleichartige Leukopenie ein, die daher nicht an der Abänderung des Versuchsergebnisses bei der Infusionsmethode beteiligt sein kann. Es weist vielmehr dieser Nachweis auf eine gewisse Unabhängigkeit zwischen der Veränderung der leukocytären Elemente des Blutes nach der Einführung des Bazillenmaterials in dasselbe und dem Erscheinen der intravasalen Granulabildung hin, für welche in den folgenden Versuchen noch weitere Anhaltspunkte beigebracht werden sollen. Eine Veränderung der Erythrocytenmenge im Blut infolge der Injektion und Infusion des Bazillenmaterials konnte überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Ein Blick auf die mitgeteilte Tabelle XXII zeigt dann weiterhin, daß durch die differente Art der Einführung der Milzbrandbazillen zum Blute die Bakteriolyse derselben in den einzelnen Organen nicht wesentlich beeinflußt wird. Man hätte ja daran denken können, daß infolge der differenten Zuführungsmethode irgendwelche Störungen oder Abänderungen der Bakteriolyse in den inneren Organen veranlaßt werden, als deren Folge dann auch die Abänderung der Bakteriolyse im strömenden Blute gedeutet werden könnte. Aber auch dafür lassen sich keinerlei Anhaltspunkte ausfindig machen.

Die an den inneren Organen bezüglich ihrer Stellung zur Bakteriolyse erhobenen Befunde sollen später im Zusammenhang erörtert werden, aber schon gegenwärtig muß darauf hingewiesen werden, daß in beiden Versuchsreihen Lunge und Gehirn, sowohl der Menge der in ihnen überhaupt enthaltenen Bazillen als auch der Menge der in ihnen enthaltenen granulierten Bazillen sich in gleich hervorragender Weise an der Entfernung der Bazillen aus dem strömenden Blut und an der in diesen Organen erfolgenden Bakteriolyse beteiligen, wobei aber doch der Lunge die erste Rolle nach beiden Richtungen hin zuzukommen scheint. Die anderen untersuchten Organe stehen jedenfalls hinter den beiden erstgenannten zurück. Alle Organe aber verhalten sich in den beiden Versuchsreihen insoferne gleichartig, als jene Organe, die bei der Injektionsmethode große Bazillenmengen und hochgradige Bakteriolyse aufweisen

Lunge, dürften das gleiche Verhältnis auch bei der Infusionsmethode erkennen lassen, während andere Organe Milz, Leber, Knochenmark sowohl bei der Injektions- als bei der Infusionsmethode geringere Bazillenmengen und auch weit weniger granulierte Bazillen aufweisen. Dabei besteht aber, wie später noch auszuführen sein wird, weder im Blute noch in den Organen ein direktes Verhältnis zwischen der Größe der Bazillenmenge und der Menge der nachweisbaren granulierten Bazillen.

Es wird also eine Abänderung der Organfunktion infolge der verschiedenen Art der Bazillenzufuhr zum Blut, insoweit es sich dabei um die Bakteriolyse in den einzelnen Organen handelt, nicht veranlaßt und es geht daher auch nicht an, die Abänderung der Bakteriolyse bei der Infusionsmethode auf dieses Moment zurückzuführen.

Nachdem also in den beiden Versuchsreihen, soweit ich zu überblicken vermag, innere, im Tiere selbst gelegene Ursachen für das differente Resultat nicht verantwortlich gemacht werden können, wird wohl die differente Methodik einer näheren Prüfung unterzogen werden müssen.

Da die Annahme, daß bei der Infusionsmethode eine Unterdrückung oder Hemmung der im strömenden Blute präexistierenden Komplementwirkung stattfindet, wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, worauf auch die Verhältnisse der unter diesen Bedingungen stattfindenden Bakteriolyse in den Organen hinweisen, und daher eine Verminderung der intravasalen Bakteriolyse nicht auf dieses Moment zurückgeführt werden kann, so wird der Gedanke nahegelegt, ob die im strömenden Blute bei der Injektionsmethode zu Tage tretende so hochgradige Bakteriolyse nicht erst durch Bedingungen veranlaßt wird, welche durch die Injektion selbst hervorgerufen werden, Bedingungen, welche dann, falls diese Annahme zutrifft, durch die Infusion nicht ausgelöst werden.

Die Verdünnung des Blutes durch die isotonische Kochsalzlösung, die ja in beiden Versuchsreihen die gleiche ist, kann dabei nicht in Betracht kommen, wohl aber wird man sein Augenmerk auf den Injektionsdruck vor allem richten müssen. Denkt man daran, daß die Injektionsstelle (Vena

jugularis externa im unteren Drittel des Halses) anatomisch in der Nähe eines Organs (Lunge) gelegen ist, das intravital eine hochgradige Bakteriolyse der in die Blutbahn eingeführten Milzbrandbazillen zu bewirken vermag, in welchem mithin intravital das zur Bakteriolyse notwendige Komplement vorhanden sein dürfte, so wird man die Möglichkeit im Auge zu behalten haben, daß, sei es infolge des gesteigerten Injektionsdruckes, der tatsächlich bis in die Arteria pulmonalis verfolgt werden kann,[1] sei es durch andere, nicht näher bekannte, direkt oder indirekt durch den gesteigerten Injektionsdruck ausgelöste Vorgänge innerhalb der Lungen, ein Übertritt der in diesen Organen intravital bereits wirksamen bakteriolytischen Verhältnisse in die allgemeine Blutbahn zu stande kommen kann, der bei der Infusionsmethode, wo eine intravasale Drucksteigerung so gut wie ausgeschlossen ist, nicht oder nur in weit geringerem Grade zur Geltung käme. In diesem Falle wäre dann die hochgradige intravasale Bakteriolyse bei der Injektionsmethode nicht der Ausdruck des intravasal präexistierenden Komplementes, sondern die Folge des intravitalen Übertrittes des genannten Momentes aus einem inneren Organ in die allgemeine Blutbahn, während die geringere intravasale Bakteriolyse bei der Infusionsmethode entweder mit einem geringgradigeren derartigen Übertritt im Zusammenhange stehen, oder der Ausdruck der Präexistenz von nur geringen Komplementmengen im strömenden Blute sein könnte.

Die weitere experimentelle Prüfung dieser Fragen mußte also, von diesen Voraussetzungen ausgehend, folgenden Bedingungen gerecht werden:

1. Die Einführung der Milzbrandbazillen in die Blutbahn mußte durch Gefäße vorgenommen werden, die fern von der Lunge und daher auch vom Gehirn, gelegen sind.

2. Die Einführung muß unter solchen Bedingungen erfolgen, daß, falls eine Infusion ohne Drucksteigerung durch andere Gefäße sich untunlich erweist, der bei der Injektion unvermeidlich erhöhte Druck sich nicht bis in die Lungen.

---

[1] Die diesbezüglichen Beobachtungen und Kurven werden bei einer anderen Gelegenheit mitgeteilt werden.

(Lunge, Gehirn), das gleiche Verhältnis auch bei der Infusionsmethode erkennen lassen, während andere Organe (Milz, Leber, Knochenmark) sowohl bei der Injektions- als bei der Infusionsmethode geringere Bazillenmengen und auch weit weniger granulierte Bazillen aufweisen. Dabei besteht aber, wie später noch auszuführen sein wird, weder im Blute noch in den Organen ein direktes Verhältnis zwischen der Größe der Bazillenmenge und der Menge der nachweisbaren granulierten Bazillen.

Es wird also eine Abänderung der Organfunktion infolge der verschiedenen Art der Bazillenzufuhr zum Blut, insoweit es sich dabei um die Bakteriolyse in den einzelnen Organen handelt, nicht veranlaßt und es geht daher auch nicht an, die Abänderung der Bakteriolyse bei der Infusionsmethode auf dieses Moment zurückzuführen.

Nachdem also in den beiden Versuchsreihen, soweit ich zu überblicken vermag, innere, im Tiere selbst gelegene Ursachen für das differente Resultat nicht verantwortlich gemacht werden können, wird wohl die differente Methodik einer näheren Prüfung unterzogen werden müssen.

Da die Annahme, daß bei der Infusionsmethode eine Unterdrückung oder Hemmung der im strömenden Blute präexistierenden Komplementwirkung stattfindet, wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, worauf auch die Verhältnisse der unter diesen Bedingungen stattfindenden Bakteriolyse in den Organen hinweisen, und daher eine Verminderung der intravasalen Bakteriolyse nicht auf dieses Moment zurückgeführt werden kann, so wird der Gedanke nahegelegt, ob die im strömenden Blute bei der Injektionsmethode zu Tage tretende so hochgradige Bakteriolyse nicht erst durch Bedingungen veranlaßt wird, welche durch die Injektion selbst hervorgerufen werden, Bedingungen, welche dann, falls diese Annahme zutrifft, durch die Infusion nicht ausgelöst werden.

Die Verdünnung des Blutes durch die isotonische Kochsalzlösung, die ja in beiden Versuchsreihen die gleiche ist, kann dabei nicht in Betracht kommen, wohl aber wird man sein Augenmerk auf den Injektionsdruck vor allem richten müssen. Denkt man daran, daß die Injektionsstelle (Vena

jugularis externa im unteren Drittel des Halses) anatomisch in der Nähe eines Organs (Lunge) gelegen ist, das intravital eine hochgradige Bakteriolyse der in die Blutbahn eingeführten Milzbrandbazillen zu bewirken vermag, in welchem mithin intravital das zur Bakteriolyse notwendige Komplement vorhanden sein dürfte, so wird man die Möglichkeit im Auge zu behalten haben, daß, sei es infolge des gesteigerten Injektionsdruckes, der tatsächlich bis in die Arteria pulmonalis verfolgt werden kann,[1] sei es durch andere, nicht näher bekannte, direkt oder indirekt durch den gesteigerten Injektionsdruck ausgelöste Vorgänge innerhalb der Lungen, ein Übertritt der in diesen Organen intravital bereits wirksamen bakteriolytischen Verhältnisse in die allgemeine Blutbahn zu stande kommen kann, der bei der Infusionsmethode, wo eine intravasale Drucksteigerung so gut wie ausgeschlossen ist, nicht oder nur in weit geringerem Grade zur Geltung käme. In diesem Falle wäre dann die hochgradige intravasale Bakteriolyse bei der Injektionsmethode nicht der Ausdruck des intravasal präexistierenden Komplementes, sondern die Folge des intravitalen Übertrittes des genannten Momentes aus einem inneren Organ in die allgemeine Blutbahn, während die geringere intravasale Bakteriolyse bei der Infusionsmethode entweder mit einem geringgradigeren derartigen Übertritt im Zusammenhange stehen, oder der Ausdruck der Präexistenz von nur geringen Komplementmengen im strömenden Blute sein könnte.

Die weitere experimentelle Prüfung dieser Fragen mußte also, von diesen Voraussetzungen ausgehend, folgenden Bedingungen gerecht werden:

1. Die Einführung der Milzbrandbazillen in die Blutbahn mußte durch Gefäße vorgenommen werden, die fern von der Lunge (und daher auch vom Gehirn) gelegen sind.

2. Die Einführung muß unter solchen Bedingungen erfolgen, daß, falls eine Infusion ohne Drucksteigerung durch andere Gefäße sich untunlich erweist, der bei der Injektion unvermeidlich erhöhte Druck sich nicht bis in die Lungen,

---

[1] Die diesbezüglichen Beobachtungen und Kurven werden bei einer anderen Gelegenheit mitgeteilt werden.

eventuell in das Gehirn, aber auch nicht in andere innere Organe fortpflanzen kann, die sich an der intravitalen Bakteriolyse in hervorragendem Grade beteiligen.

Die Erfüllung dieser letzteren Bedingung erschien um so notwendiger, als es sich in mehreren Versuchen gezeigt hatte, daß gewisse Organe, z. B. die Leber, die sich in der Regel nur verhältnismäßig schwach an der intravitalen Bakteriolyse beteiligen (vergl. später Tabelle XXIV, p. 154), doch in einzelnen Fällen (vergl. oben Kapitel V*a*, Beispiel Nr. 3, p. 120) eine sehr intensive intravitale Bakteriolyse darbieten können.

Von dem Resultate der unter diesen Bedingungen angestellten Versuche mußte dann der weitere Gang der Untersuchung abhängig gemacht werden.

c) Intravasale Bakteriolyse bei Injektion der Milzbrandbazillen durch die Arteria cruralis gegen die Peripherie.

Eine Infusion durch andere Venenstämme, ferne vom Thorax, so z. B. durch die Vena cruralis, konnte nur in der Weise erzielt werden, daß ein bedeutend erhöhter Druck der Flüssigkeitssäule zur Anwendung kam. Das war schon an und für sich bei der Infusion von 2 cm^3 Milzbrandsuspension, die nicht überschritten werden sollte, nicht durchführbar. Andrerseits bestand aber die Gefahr, daß, wenn man die Infusion bei erhöhtem Flüssigkeitsdruck vornahm, dieser sich doch intravasal eine Strecke weit bis in einzelne innere Organe fortpflanzt, womit dann den eben aufgestellten Bedingungen nicht vollauf hätte entsprochen werden können.

Es wurde mithin die Infusionsmethode ganz verlassen und zunächst eine Versuchsreihe mit Injektion von 2 cm^3 Milzbrandsuspension durch die Arteria cruralis gegen die Peripherie vorgenommen. Bei diesem Gefäße war die erste der oben aufgestellten Bedingungen von vornherein erfüllt und auch bezüglich der zweiten kann man sich durch graphische Methoden leicht überzeugen, daß der bei der Injektion unvermeidlich gesteigerte Druck im Kapillarbezirke der Cruralarterie seine Grenze findet, denselben überhaupt nicht durchbricht und sich daher auch nicht bis in das Venensystem fortpflanzt.

Im ganzen wurden vier Versuche mit dieser Anordnung vorgenommen, die alle gleichlautend verliefen und im folgenden angeführt werden sollen.

1. 4. Juni 1904. Kaninchen, 820 *g*, enthält nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten... 10.718, Erythrocyten... 5,972.000.
Einkernig 38%
Mehrkernig ... 62%

Unmittelbar nach der Injektion werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 2824, Erythrocyten... 5,954.000.
Einkernig 84%
Mehrkernig ... 16%

Unmittelbar vor dem Entbluten (20 Minuten nach der Injektion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 2017, Erythrocyten... —
Einkernig 90%
Mehrkernig... 10%

Die Injektion erfolgt durch die Arteria cruralis peripherwärts, die Entblutung 20 Minuten später durch die Arteria carotis. Die Untersuchung des Blutes und der Organe ergab mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 77%
Prägranulierte Bazillen .... 5% } 23%
Granulierte Bazillen....... 18% }

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 35%
Prägranulierte Bazillen .... 0% } 65%
Granulierte Bazillen ...... 65% }

Milz enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 66 %
Prägranulierte Bazillen .... 10 % } 34 %
Granulierte Bazillen....... 24 %

Lymphdrüsen und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 70 %
Prägranulierte Bazillen .... 18 % } 30 %
Granulierte Bazillen....... 12 %

Knochenmark enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 67 %
Prägranulierte Bazillen .... 9 % } 33 %
Granulierte Bazillen....... 24 %

4. 30. Juni 1904. Kaninchen, 950 *g*, zeigt nach dem Aufspannen im Carotisblute:

Leukocyten... 6817, Erythrocyten... —
Einkernig .... 43 %
Mehrkernig... 57 %

Unmittelbar nach der Injektion werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 2024, Erythrocyten... —
Einkernig .... 89 %
Mehrkernig... 11 %

Unmittelbar vor dem Entbluten (25 Minuten nach der Injektion) werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten... 1817, Erythrocyten... —
Einkernig .... 95 %
Mehrkernig... 5 %

Die Milzbrandinjektion erfolgt durch die Arteria cruralis peripherwärts, die Entblutung 25 Minuten später durch die

Arteria carotis. Die Untersuchung des Blutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	72%	
Prägranulierte Bazillen	11%	28%
Granulierte Bazillen	17%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	30%	
Prägranulierte Bazillen	17%	70%
Granulierte Bazillen	53%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	72%	
Prägranulierte Bazillen	15%	28%
Granulierte Bazillen	13%	

Lymphdrüsen und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	68%	
Prägranulierte Bazillen	7%	32%
Granulierte Bazillen	25%	

Knochenmark enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	81%	
Prägranulierte Bazillen	5%	19%
Granulierte Bazillen	14%	

Es zeigen also diese vier Versuche, daß bei der peripherwärts gerichteten Injektion der Bazillensuspension durch die Arteria cruralis nach 15 bis 25 Minuten noch eine weit größere Zahl normaler Bazillen im strömenden Blut (im Mittel 79%) als bei der Infusion der gleichen Bazillensuspension durch die Jugularvene gegen das Herz (im Mittel 54%) nachgewiesen werden kann. Aber es liegen auch die in der ersteren Versuchsreihe erzielten Einzelwerte der normalen Bazillen nicht so weit auseinander (Minimum 64%, Maximum 92%), als dies bei der Infusionsmethode noch der Fall war (Minimum 22%, Maxi-

mum 80%). Es darf mithin nicht bloß aus dem höheren Mittelwerte, sondern auch aus den einander näher stehenden Einzelwerten der normalen Bazillen bei der peripheren Injektion durch die Cruralarterie geschlossen werden, daß bei dieser Versuchsanordnung günstigere Bedingungen für die Integrität der in die Blutbahn eingeführten Milzbrandbazillen als bei der Infusion derselben gegen das Herz geschaffen oder erhalten werden, was mit anderen Worten doch nur heißt, daß bei der Infusion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene gegen das Herz, noch mehr aber durch die Injektion derselben auf dem gleichen Wege künstlich die Bedingungen der intravasalen Bakteriolyse mehr oder minder gesteigert werden.[1]

Es kann mithin bereits gegenwärtig mit großer Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß die bei der Injektion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene gegen das Herz konstatierte hochgradige Bakteriolyse derselben im strömenden Blute nicht als Beweis eines normalerweise im strömenden Blute präexistierenden Komplementes angesehen werden kann, sondern daß die bakteriolytische Wirkung in wechselndem Grade durch die Versuchsanordnung bedingt wird. Am intensivsten ist die bakteriolytische Wirkung vorhanden bei der Injektion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene gegen das Herz, schwächer bereits bei der Infusion auf dem gleichen Wege und noch schwächer bei der peripheren Injektion der Milzbrandbazillen durch die Cruralarterie.

Damit ist eine Versuchsanordnung gefunden, durch welche nachgewiesen werden kann, daß intravasal eingeführte Milzbrandbazillen in der Regel noch nach einer Versuchsdauer von 25 Minuten der Hauptmasse nach normales Aussehen im strömenden Blute darbieten und die Erscheinungen der Bakteriolyse nicht zeigen können, während dieselbe um diese Zeit in

[1] Bei einer Wiederholung der Versuche dieser Reihe an drei Tieren wurde in einem Falle die Menge der normalen Bazillen im Gesamtblute mit nur 43% bestimmt, während die beiden andern Tiere analoge Ergebnisse wie die obigen Versuche ergaben. Es können also gelegentlich auch bei dieser Versuchsanordnung die Bedingungen einer erhöhten intravasalen Bakteriolyse eintreten.

einzelnen inneren Organen (Lungen) regelmäßig im hohen Grad entwickelt ist.

Diese Versuchsanordnung macht es mithin im hohen Grade wahrscheinlich, daß, wenn im strömenden Blute von einem normalerweise bereits präexistierenden Komplement (gegen Milzbrandbazillen) gesprochen werden kann, was durch die bisherige Versuchsanordnung noch nicht genügend erwiesen erscheint, dasselbe doch jedenfalls im strömenden Blut in weit schwächerer und geringerer Weise als im extravasalen Serum zur Wirkung kommt, wo ja nach 10 bis 20 Minuten schon in der Regel maximale Bakteriolyse nachgewiesen werden kann. In einzelnen inneren Organen hingegen kommt die Bakteriolyse auch bei jener Versuchsanordnung im intensiven Grad und sehr reichlich vor, bei welcher sie im strömenden Blute in der Regel nur geringgradig entwickelt ist. Diese Verhältnisse können als ein Hinweis dafür aufgefaßt werden, daß die Granulabildung der Milzbrandbazillen in gewissen inneren Organen unabhängig von den Verhältnissen des strömenden Blutes, daher auch relativ unabhängig von dem Blutgehalte dieser Organe, vielmehr als Funktion der betreffenden Organe selbst vor sich gehen kann.

Die Beziehung der in gewissen inneren Organen nachgewiesenen hochgradigen Bakteriolyse zur intravasalen Bakteriolyse soll später erörtert werden.

Ehe jedoch in der Analyse der intravasalen Bakteriolyse weitergegangen wird, sei hier noch eine Versuchsreihe besprochen, in welcher als Injektionsort zwei andere Gefäße gewählt worden waren.

d) Intravasale Bakteriolyse bei 1. herzwärts gerichteter Injektion der Milzbrandbazillen durch die Vena cruralis; 2. hirnwärts gerichteter Injektion durch die Arteria carotis.

1. Herzwärts gerichtete Injektion durch die Vena cruralis.

Da die Infusion durch die Cruralvene ohne Steigerung der Flüssigkeitssäule und daher des Infusionsdruckes und der zu

infundierenden Flüssigkeitsmenge nicht gelang, so wurden zwei Versuche mit Injektion von 2 cm^3 Milzbrandsuspension durch die genannte Vene vorgenommen, die immerhin beachtenswerte Resultate ergaben. Da in diesen Versuchen sowohl als auch bei der hirnwärts gerichteten Injektion durch die Arteria carotis die sich einstellende Leukopenie in je einem Versuche jeder Reihe in ganz gleicher Weise wie in den vorausgehenden Versuchen eintrat und eine Veränderung der Erythrocytenmenge dabei gleichfalls nicht festgestellt wurde, so sollen die betreffenden Zahlenangaben weiter nicht mehr angeführt werden.

1. 10. Mai 1904. Kaninchen, 760 *g*, erhält durch die Vena cruralis 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 15 Minuten später durch die Carotis entblutet. Die Untersuchung von Blut und Organen ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	65%	
Prägranulierte Bazillen	8%	35%
Granulierte Bazillen	27%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	9%	
Prägranulierte Bazillen	27%	91%
Granulierte Bazillen	64%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	70%	
Prägranulierte Bazillen	10%	30%
Granulierte Bazillen	20%	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	74%	
Prägranulierte Bazillen	15%	26%
Granulierte Bazillen	11%	

Gehirn nicht untersucht.

2. 20. Mai 1904. Kaninchen, 770 *g*, erhält durch die Vena cruralis 2 *cm*³ Anthraxsuspension gegen das Herz injiziert und wird 20 Minuten später durch die Arteria carotis entblutet. Die Untersuchung von Blut und Organen ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.	70%	
Prägranulierte Bazillen	16%	30%
Granulierte Bazillen.	14%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.	11%	
Prägranulierte Bazillen	44%	89%
Granulierte Bazillen.	45%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.	76%	
Prägranulierte Bazillen	11%	24%
Granulierte Bazillen.	13%	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.	76%	
Prägranulierte Bazillen	9%	24%
Granulierte Bazillen.	15%	

Gehirn nicht untersucht.

Die Versuchsanordnung dieser Reihe entspricht nicht völlig den oben aufgestellten Bedingungen, da hiebei eine Fortpflanzung des Injektionsdruckes in innere Organe immerhin im Bereiche der Möglichkeit liegt. Diese Frage wurde nicht genauer geprüft, und diese Anordnung daher auch nur in wenigen Versuchen angewendet. Sie sollten im wesentlichen nur Anhaltspunkte dafür geben, ob eine Änderung des Injektionsortes auch eine entsprechende Änderung der intravasalen Bakteriolyse hervorrufen könne.

Tatsächlich zeigen diese beiden Versuche, daß sich bei Injektion der Bazillensuspension durch die Vena cruralis bezüglich der Erhaltung der Integrität der injizierten Bazillen im strömenden Blute günstigere Resultate erzielen lassen als bei der Infusion oder Injektion der gleichen Suspension durch die Jugularvene gegen das Herz. Zwar sind die Resultate dieser Reihe nicht so manifest (Mittelwert der normalen Bazillen 67·5%), wie jene bei der peripheren Injektion durch die Cruralarterie (Mittelwert der normalen Bazillen 79%), immerhin zeigen sie aber, daß bei Abänderung der Versuchsbedingungen auch bei der Injektion der Bazillen in das Venenblut ein großer Teil derselben durch längere Zeit im strömenden Blute normale Beschaffenheit beibehalten kann.

Sind nun diese Versuche auch nicht zahlreich genug, um zu sicheren Ergebnissen führen zu können, so weisen sie doch ebenso wie die früheren Beobachtungen auf die Wichtigkeit des Injektionsortes für die Zufuhr der Bazillen zum strömenden Blute hin, wenn es sich darum handelt, die bakteriolytischen Veränderungen der Bazillen im Kreislaufe festzustellen. Man wird sich in dieser Beziehung des Eindruckes wohl nicht erwehren können, daß die Injektion der Bazillen in die Blutbahn unter Druck in der Nähe der Lungen (Vena jugularis) und bis zu einem gewissen Grad auch noch die Infusion an der gleichen Lokalität für die intravasale Bakteriolyse der Milzbrandbazillen sehr günstige Bedingungen schafft, die bei der Wahl eines anderen Injektionsortes (Cruralarterie, Cruralvene) nicht oder nur in weit geringerem Grade vorhanden sind, weshalb diese Bedingungen schon jetzt nicht als präexistierende, dem strömenden Blut als solchem bereits zukommende angesprochen werden können.

2. Hirnwärts gerichtete Injektion durch die Arteria carotis.

Als eine weitere Modifikation der Versuchsanordnung wurde endlich noch in vier Fällen die Injektion der Bazillensuspension durch die Arteria carotis gegen das Gehirn geprüft.

Zwar hatten in zwei vorausgehenden Versuchsreihen (Injektion und Infusion der Bazillen durch die Jugularvene gegen das Herz) die aus dem Gehirn gewonnenen Bazillen zumindestens ebenso hochgradige und reichliche bakteriolytische Erscheinungen wie jene aus den Lungen dargeboten und es war daher möglich, daß Injektionen in der Nähe des Gehirns und gegen dasselbe gerichtet, die Bakteriolyse im strömenden Blut ebenso beeinflussen können, wie jene in der Nähe der Lungen. Aber der Erfolg dieser Versuchsreihe hat diese Voraussetzung nicht bestätigt, weshalb auch dieser Art der Injektion ein besonderes Interesse zukommt.

Stets wurden bei dieser Versuchsreihe vor der Injektion alle größeren Seitenäste der Carotis communis bis hinauf zur Teilung derselben in die Arteria carotis externa und interna abgebunden, die beiden letzteren aber offen gelassen. Die Entblutung der Tiere erfolgte durch das mit dem Herzen in Verbindung stehende Ende der Carotis communis derselben Seite, auf welcher injiziert worden war. Die Zählung von Leukocyten und Erythrocyten wurde in zwei Versuchen durchgeführt und ergab dieselben Resultate wie in den vorausgehenden Versuchsreihen, weshalb die Anführung derselben wohl unterbleiben darf.

1. 24. Mai 1904. Kaninchen, 950 *g*, erhält durch die Carotis hirnwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 18 Minuten später entblutet. Die Untersuchung des Gesamtblutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen folgendes:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	97% (96)	
Prägranulierte Bazillen ...	3% (2)	3% (4)
Granulierte Bazillen	0% (2)	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	6%	
Prägranulierte Bazillen	3%	94%
Granulierte Bazillen	91%	

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	79%	
Prägranulierte Bazillen	16%	21%
Granulierte Bazillen.......	5%	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	60%	
Prägranulierte Bazillen	15%	40%
Granulierte Bazillen.......	25%	

Gehirn enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	2%	
Prägranulierte Bazillen	9%	98%
Granulierte Bazillen.......	89%	

2. 26. Mai 1904. Kaninchen, 830 *g*, erhält durch die Carotis hirnwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 25 Minuten später entblutet. Die Untersuchung des Gesamtblutes und der Organe ergibt mit Rücksicht auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen..........	90%	(80)
Prägranulierte Bazillen	2%	(5)
Granulierte Bazillen	8%	(15)

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen..........	12%	(9)
Prägranulierte Bazillen.....	9%	(6)
Granulierte Bazillen	79%	(85)

Milz enthält sehr wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	67%	
Prägranulierte Bazillen	20%	33%
Granulierte Bazillen.......	13%	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	60%	
Prägranulierte Bazillen	10%	40%
Granulierte Bazillen	30%	

Gehirn enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	14%	
Prägranulierte Bazillen	20%	86%
Granulierte Bazillen	66%	

3. 28. Mai 1904. Kaninchen, 720 *g*, erhält durch die Carotis hirnwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 30 Minuten später entblutet. Die Untersuchung des Gesamtblutes und der Organe ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält sehr wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	50%	
Prägranulierte Bazillen	16%	50%
Granulierte Bazillen	34%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	2% (2)	
Prägranulierte Bazillen	8% (6)	98%
Granulierte Bazillen	90% (92)	

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	73%	
Prägranulierte Bazillen	18%	27%
Granulierte Bazillen	9%	

Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	65%	
Prägranulierte Bazillen	5%	35%
Granulierte Bazillen	30%	

Gehirn enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	4%	
Prägranulierte Bazillen	2%	96%
Granulierte Bazillen.......	94%	

4. 31. Mai 1904. Kaninchen, 730 *g*, erhält durch die Carotis hirnwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 19 Minuten später entblutet. Die Untersuchung von Gesamtblut und Organen ergibt mit Bezug auf die Beschaffenheit der Bazillen:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	70%	
Prägranulierte Bazillen	9%	30%
Granulierte Bazillen.......	21%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	22%	
Prägranulierte Bazillen	66%	78%
Granulierte Bazillen.......	12%	

Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	62%	
Prägranulierte Bazillen	8%	38%
Granulierte Bazillen.......	30%	

Gehirn enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.......	24% (27)	
Prägranulierte Bazillen..	20% (11)	76% (73)
Granulierte Bazillen	56% (62)	

Es bleibt also auch bei dieser Versuchsanordnung nach einem Aufenthalte von 18 bis 25 Minuten im strömenden Blute die große Überzahl der Milzbrandbazillen (70 bis 97%) ohne bakteriolytische Erscheinungen und selbst bei einem Aufenthalte von 30 Minuten daselbst wird noch die Hälfte (50%) der

vorhandenen Bazillenmenge von normalem Aussehen gefunden. Der Mittelwert der im strömenden Blute bei dieser Anordnung nachgewiesenen normalen Bazillen beträgt 80% und steht mithin, wie ein Blick auf die folgende Tabelle XXIII zeigt, nahezu auf gleicher Höhe wie bei der peripheren Cruralarterien-Injektion (79%).

Tabelle XXIII.

Art und Ort der Bazillenzufuhr zum Blute	Mittelwert der normalen Anthraxbazillen im strömenden Blute	Versuchsdauer
Zentrale Injektion (gegen das Herz) durch die Jugularvene......	18·64% 3 bezw. 8 Versuche	7 bis 25 Min.
Zentrale Infusion (gegen das Herz) durch die Jugularvene......	54% 6 bezw. 14 Versuche	15 bis 30 Min.
Zentrale Injektion (gegen das Herz) durch die Cruralvene.......	67·5% 2 Versuche	15 bis 20 Min.
Periphere Injektion (gegen die Pfote) durch die Cruralarterie.....	79% 4 Versuche	15 bis 25 Min.
Periphere Injektion (gegen das Gehirn) durch die Arteria carotis........................	80% 4 Versuche	15 bis 30 Min.

Jedenfalls geht bereits aus diesen Resultaten bei den gewählten Versuchsanordnungen, die ja immerhin noch erweitert werden können, hervor, daß die Art und der Ort der Bazillenzufuhr zum Blute von ausschlaggebender Bedeutung für das bakteriolytische Verhalten der Milzbrandbazillen im strömenden Blute (des Kaninchens) ist; die Bakteriolyse daselbst kann bei einer gewissen Versuchsanordnung sehr hochgradig vorhanden sein, sie kann aber bei einer anderen nur geringgradig sein oder nahezu völlig

fehlen, während die Bakteriolyse in den inneren Organen bei den verschiedenen Versuchsanordnungen im wesentlichen gleichartige Verhältnisse darbietet. Die Erörterung der hier in Betracht kommenden Momente soll erfolgen, sobald die Frage der Bakteriolyse in den einzelnen Organen näher berücksichtigt wurde.

VI. Kapitel.

Bakteriolyse in den Organen bei den verschiedenen Versuchsanordnungen.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die intravitale Bakteriolyse in den Organen nicht ein einfaches Spiegelbild der im strömenden Blute herrschenden Verhältnisse darstellt, daß vielmehr in den verschiedenen Organen differente Einflüsse auf die in ihnen ablaufende Bakteriolyse zu bestehen scheinen.

Der besseren Übersicht halber sind in der folgenden Tabelle XXIV die in den einzelnen Organen und bei den verschiedenen Versuchsanordnungen erhaltenen Mittelwerte für die normalen Bazillen (nebst den Maximum- und Minimumwerten) zusammengestellt, woraus sich die Werte für die granulierten Bazillen ja von selbst ergeben; ich beschränke mich dabei ausschließlich auf die im vorausgehenden mitgeteilten Versuchsprotokolle und die in ihnen enthaltenen Zahlenwerte. Auch bezüglich der in den Organen vorhandenen Bazillenmenge sind die betreffenden Durchschnittsangaben, die bereits in den Protokollen angeführt erscheinen, in die Tabelle aufgenommen, wozu zu bemerken ist, daß sehr viele Bazillen die Anwesenheit von zahlreichen Bazillen in dem gleichen Gesichtsfelde, viele Bazillen die Anwesenheit von 1 bis 2 Bazillen im gleichen Gesichtsfelde bedeutet; sind wenige, eventuell sehr wenige Bazillen angemerkt, so bedeutet das so viel, daß mehrere Gesichtsfelder durchmustert werden müssen, ehe ein Bazillus nachgewiesen werden kann. Die Bemerkung »äußerst spärliche Bazillen« weist darauf hin, daß eine zur Zählung nicht mehr ausreichende Menge vorhanden war, was in der betreffenden Rubrik durch das

Zeichen 0 vermerkt wird, während ein Strich in der Rubrik die Unterlassung der diesbezüglichen Untersuchung und Zählung bedeutet. Selbstverständlich handelt es sich bei allen diesen Werten ausschließlich um die in manchmal recht weiten Grenzen schwankenden Mittelwerte, welche nur ein Bild darüber schaffen sollen, ob und in welchen annähernden Mengenwerten die Bazillen in den betreffenden Organen vorhanden waren, und ob die Bakteriolyse in dem betreffenden Organe stark, schwach oder gar nicht entwickelt war. Es sind also nur Annäherungs- oder Übersichtswerte, welche durch die betreffenden Zählungen hier sowohl wie im Gesamtblute gewonnen werden.

Was nun die Beziehung der einzelnen Organe zu der in ihnen enthaltenen Bazillenmenge anbelangt, so begegnet uns hier bei allen Versuchsanordnungen im wesentlichen das gleiche Verhältnis. Stets waren in den Lungen sehr viele Bazillen, in Milz und Knochenmark nur wenige Bazillen auffindbar, in letzterem konnten bei jeglicher Versuchsanordnung in einzelnen Fällen wegen zu geringer Bazillenmenge Zählungen überhaupt nicht durchgeführt werden. In den Lymphdrüsen (Pankreas Aselli) war dieses letztere Verhalten regelmäßig nachweisbar. Die Leber enthielt stets viele Bazillen, d. i. mehr als die Milz, aber weit weniger als die Lungen. Das Gehirn bot insoferne besondere Verhältnisse dar, als bei drei Versuchsanordnungen in demselben sehr reichlich Bazillen nachweisbar waren, ebensoviele oder manchmal sogar mehr als in den Lungen, während bei einer Versuchsanordnung (periphere Cruralarterien-Injektion) im Gehirne nur sehr spärliche, zur Zählung nicht ausreichende Bazillenmengen gefunden wurden. Es ist sehr naheliegend, daß dieser letztere Umstand darauf zurückzuführen ist, daß bei der gewählten Versuchsanordnung die Hauptmasse der Bazillen zunächst von anderen dazu geeigneten Organen (Milz, Leber, Lungen) in großer Menge zurückgehalten wird, so daß das Gehirn nach dieser Richtung hin kaum mehr in Tätigkeit tritt, während bei den anderen Versuchsanordnungen dem Gehirn ein an Bazillen sehr reiches Blut entweder direkt oder nur nach Passierung der Lungen zuströmt. Indessen bedarf dieser Punkt noch einer weiteren experimentellen Prüfung.

Tabelle XXIV.

Organ und Bazillenmenge	Mittelwert der normalen Bazillen				
	bei zentraler Injektion durch die Jugularvene	bei zentraler Infusion durch die Jugularvene	bei zentraler Injektion durch die Cruralvene	bei peripherer Injektion durch die Cruralarterie	bei peripherer Injektion durch die Arteria carotis
Lunge sehr viele Bazillen	28% Max. 38, Min. 10	18% Max. 23, Min. 13	10% Max. 11, Min. 9	23% Max. 35, Min. 10	9% Max. 22, Min. 2
Milz wenig Bazillen	67% Max. 77, Min. 57	64% Max. 84, Min. 48	73% Max. 76, Min. 70	70% Max. 72, Min. 66	73% Max. 79, Min. 67
Lymphdrüsen äußerst spärliche Bazillen	0	0	0	0	0
Leber viele Bazillen	49% Max. 74, Min. 5	58% Max. 87, Min. 25	75% Max. 76, Min. 74	67% Max. 70, Min. 64	62% Max. 65, Min. 60
Knochenmark wenige Bazillen; äußerst spärliche Baz.	83% Max. 92, Min. 75	80% Max. 85, Min. 75	0	79% Max. 88, Min. 67	0
Gehirn sehr viele Bazillen; äußerst spärliche Baz.	8% Max. 11, Min. 4	23% Max. 28, Min. 18	—	0	14% Max. 27, Min. 2
Gesamtblut wenige Bazillen, manchmal viele Baz.	18·64% Max. 48, Min. 4·2	54% Max. 80, Min. 42	67·5% Max. 70, Min. 65	79% Max. 92, Min. 64	80% Max. 97, Min. 50

Es lassen sich also die untersuchten Organe bezüglich der Reichhaltigkeit der in ihnen nachgewiesenen Milzbrandbazillen nach folgender absteigender Skala ordnen: Lunge, Gehirn, Leber, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen. Diese Reihenfolge erwies sich als völlig unabhängig von der Zeitdauer des Versuches und teilweise auch von der Art und dem Orte der Bazillenzufuhr zum Blut; auf die hier in Betracht zu ziehenden Verhältnisse des Gehirns, wobei eine gewisse Abhängigkeit der Bazillenmenge in demselben vom Orte der Injektion hervortrat, wurde oben bereits hingewiesen.

Da nun diese Reihenfolge, wie später noch näher zu begründen sein wird, auch sehr bald nach der Injektion oder Infusion, also zu einer Zeit vorhanden ist, wo im Blute noch reichlich Bazillen nachgewiesen werden können, so ist dieselbe auch nicht als eine spätere Folgeerscheinung der Anwesenheit und des allmählichen Verschwindens der Bazillen aus dem Blut anzusprechen. Sie stellt sich vielmehr sehr rasch ein, wenn Milzbrandbazillen in der einen oder der anderen Weise in das Blut eingeführt werden, und sie scheint auch, so weit das bis jetzt beurteilt werden kann, von den einzelnen Versuchsbedingungen ziemlich unabhängig zu sein.

Es kann vielmehr diese Reihenfolge vorläufig nur als ein Ausdruck dafür angesehen werden, daß einzelne Organe (Lunge, Gehirn) in besonderem Grade die Fähigkeit haben, die im Blute strömenden Milzbrandbazillen sehr rasch abzufangen, zurückzuhalten und zu lysieren, während anderen Organen (Leber, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen) diese Fähigkeit nur in weit geringerem Grade zukommt.

Worauf diese so hochgradig entwickelte Eigenschaft einzelner Organe zurückzuführen ist, ob hier besondere phagocytäre Einrichtungen oder vasomotorische Effekte, eventuell chemotaktische Einflüsse, oder welche Verhältnisse sonst wirken, wird den Gegenstand weiterer Untersuchungen zu bilden haben. Auf das eine, gewiß sehr auffällige Zusammentreffen darf aber schon an dieser Stelle hingewiesen werden, daß gerade jene Organe, welche die Milzbrandbazillen am stärksten zurückzuhalten vermögen (Lunge, Gehirn), dieselben auch am energischesten

der Bakteriolyse, also der Vernichtung, zuführen. Dieses Zusammentreffen gewinnt dadurch im hohen Grade den Charakter einer zweckmäßigen Erscheinung.

Berücksichtigt man nun die Bakteriolyse in den einzelnen Organen, so läßt sich aus der Tabelle XXIV, trotzdem diese Beobachtungsreihen noch nicht völlig abgeschlossen sind, doch manches erkennen.

Zunächst ergibt sich, daß die Lunge stets, und das Gehirn immer, wenn genügend Bazillen in demselben enthalten sind, hochgradige Bakteriolyse der darin enthaltenen Milzbrandbazillen zeigen. Sowohl die Mittelwerte als auch die Maximum- und Minimumwerte liegen in beiden Organen nicht soweit auseinander, daß man die Differenzen nicht als den Ausdruck der doch immerhin recht ungenauen Zählungsmethode und individueller Schwankungen bei den einzelnen Tieren ansehen dürfte. Diese Werte sollen daher auch nicht mehr beweisen, als daß diese beiden Organe an der intravitalen Bakteriolyse der in das strömende Blut eingeführten Milzbrandbazillen im hohen Grade beteiligt sind. In weitere Details können sie keinen Einblick gewähren.

Ebenso zeigt die Tabelle XXIV, daß die Leber und Milz sich weit schwächer als die beiden erstgenannten Organe, die Leber vielleicht noch etwas stärker als die Milz, an der intravitalen Bakteriolyse der Milzbrandbazillen beteiligen, dann erst folgt das Knochenmark und die Lymphdrüsen scheinen diesem Prozesse überhaupt am fernsten zu stehen. Dies erscheint um so bemerkenswerter, als gerade Milz und Knochenmark für die Bakteriolyse anderer Mikroben (z. B. Typhus) von großer Wichtigkeit zu sein scheinen, was auf eine verschiedene Wertigkeit der einzelnen Organe den differenten Mikroben gegenüber hinweisen würde.

Ebenso wie bei Lunge und Gehirn, liegen auch bei Milz, Leber und Knochenmark die Maximum- und Minimumwerte in der Regel relativ nahe bei einander, wohl als Ausdruck dafür, daß die Verhältnisse der intravitalen Bakteriolyse in den einzelnen Organen von den Versuchsbedingungen in gewissen Grenzen unabhängig sind und der Hauptsache nach von

inneren, in dem betreffenden Organe selbst gelegenen Bedingungen bestimmt werden. Nur bei der Leber wurden in zwei Versuchsreihen (Injektion und Infusion durch die Jugularvene) einzelne, sehr weit voneinander abstehende Maximum- und Minimumwerte konstatiert, auf deren Besprechung erst später eingegangen werden kann.

Im großen und ganzen kann aber, soweit die Verhältnisse gegenwärtig bereits überblickt werden können, gesagt werden, daß dieselben Organe, welche die Fähigkeit besitzen, im Blute zirkulierende Milzbrandbazillen im hohen Grade zurückzuhalten und zu sammeln, dieselben auch sehr reichlich zu lysieren vermögen, die oben bezüglich der Retention der Bazillen aufgestellte Reihenfolge der Organe gilt daher in gleicher Weise auch für die Bakteriolyse in denselben. Auch diese ist in den einzelnen Organen von der Art und dem Orte der Injektion der Hauptsache nach unabhängig, während hier allerdings ein Einfluß der Versuchsdauer insoferne nachgewiesen werden kann, als bei einer Dauer von nur wenigen Minuten (5 bis 8) die Menge der in Bakteriolyse begriffenen Bazillen sowohl in den einzelnen Organen als auch im strömenden Blute bedeutend geringer ist, wie in später noch genauer anzuführenden Versuchen dargelegt werden wird.

Aber auch bei einer derartigen kurzen Versuchsdauer kann man immer noch bezüglich der Reichhaltigkeit der Bakteriolyse in den einzelnen Organen zwar nicht so typisch, aber doch annähernd die gleiche Reihenfolge wie bei langer Versuchsdauer wiedererkennen. Es sind also auch in diesem Falle vor allem innere, in den Organen selbst gelegene Bedingungen, welche die Reichhaltigkeit der Bakteriolyse in ihnen zu bestimmen scheinen.

Sowohl bezüglich der in den einzelnen Organen enthaltenen Bazillenmenge als bezüglich der Reichhaltigkeit der Bakteriolyse in denselben konnte in allen Versuchen die in der eben erörterten Reihenfolge sich ausdrückende Gesetzmäßigkeit nachgewiesen werden. Einigemale konnte allerdings festgestellt werden, daß namentlich in der Lunge die Überzahl der Bazillen nicht granuliert, sondern nur prägranuliert war (vergl. Kapitel V, *d*, 2., Kaninchen Nr. 4, p. 150), was aber für

das Wesen der Sache nur von minderer Bedeutung sein und allenfalls auf einen geringeren Grad der Bakteriolyse in dem betreffenden Organe hinweisen dürfte. Unter den zahlreichen untersuchten Kaninchen habe ich bisher nur eines gefunden, bei welchem die Bakteriolyse in den Lungen sehr geringgradig war (normale Bazillen = 89%). Solche Fälle verdienen gewiß Beachtung und werden auch genauer verfolgt werden müssen. Vorläufig vermögen sie die aufgestellte Reihenfolge nicht zu beeinflussen, wohl aber machen sie es wahrscheinlich, daß auch in den Organen individuelle Schwankungen der intravitalen Bakteriolyse auftreten können, welche für die Beurteilung der Erscheinung gewiß von größter Bedeutung, vorläufig aber noch nicht genügend bekannt sind.

Über die Bedingungen der intravitalen Bakteriolyse in den Organen selbst werden erst weitere Untersuchungen die nötige Aufklärung bringen müssen. Die Art der Lagerung der Bazillen in diesen Organen, die extra- und intrazelluläre Vernichtung der Bazillen daselbst, die Beteilung der Organzellen selbst oder anderer ortsfremder Zellen an dieser Bakteriolyse und noch manche andere Punkte mehr werden erst durch weitere Untersuchungen aufzuhellen sein.

Ebenso wird durch gesonderte Beobachtungen festgestellt werden müssen, inwieferne die in dem genannten Organe nachgewiesene Bakteriolyse der Milzbrandbazillen mit der im Blutserum eintretenden Granulabildung identifiziert werden darf. Bei der großen Wichtigkeit, welche dieser Frage zukommt, möchte ich gleich an dieser Stelle auf einige orientierende Beobachtungen hinweisen, welche zur Klärung dieser Frage angestellt wurden.

Zunächst sei bemerkt, daß die aus den inneren Organen gewonnenen, in Granulabildung begriffenen Bazillen in morphologischer Beziehung das gleiche Verhalten und das gleiche Aussehen, wie die aus dem Blutserum gewonnenen, darbieten. In dieser Beziehung sei auf die Photogramme 14 und 15 verwiesen, in denen granulierte Bazillen aus der Lunge und aus dem strömenden Blute wiedergegeben sind. Zur Vergleichung damit dienen die Photogramme 1 bis 5 (granulierte Bazillen

aus dem Serum) und das Photogramm 16 (nichtgranulierte Bazillen aus dem strömenden Blute).

Außerdem wurden vergleichende Beobachtungen über die Inaktivierbarkeit des Serums und der aus den Organen gewonnenen Flüssigkeit angestellt, die noch nicht vollständig zum Abschlusse gelangt sind, und über welche daher ein Urteil zunächst nicht abgegeben werden kann. Über diesen Punkt sollen in Kürze die genaueren Befunde mitgeteilt werden.

Indessen sei hier doch noch auf einen weiteren Punkt aufmerksam gemacht, der aus dem Studium der Tabelle XXIV hervorgeht.

Vergleicht man nämlich in dieser Tabelle die Bakteriolyse im Gesamtblute (letzte Horizontalrubrik) mit jener der einzelnen Organe, wozu man nur nötig hat, die einzelnen Stäbe in vertikaler Richtung zu lesen, so zeigt sich sofort, daß die Bakteriolyse in den Organen im wesentlichen gleichartig verläuft, ob nun im Gesamtblute hochgradige (erste Vertikalspalte) oder nahezu fehlende Bakteriolyse (letzte Vertikalspalte) vorhanden ist. Mit anderen Worten heißt das soviel, daß die Bakteriolyse in den inneren Organen mehr oder weniger hochgradig vorhanden ist, auch wenn sie im strömenden Blute nur schwach nachweisbar ist.

Die Bakteriolyse in den inneren Organen, namentlich in Lunge und Gehirn, ist also das Konstante, bei keiner daraufhin untersuchten Versuchsanordnung Fehlende, während die Bakteriolyse im strömenden Blute von der Versuchsanordnung abhängig ist und, bei hochgradig entwickelter Lyse in den inneren Organen, nur schwach ausgeprägt sein kann.

Dieses Resultat, das wohl als das wichtigste der ganzen Untersuchung bezeichnet werden kann, legt unmittelbar den Gedanken nahe, daß die Bakteriolyse der in das zirkulierende Blut des Kaninchens (unter den gewählten Versuchsbedingungen) eingeführten Milzbrandbazillen der Hauptsache nach nicht im strömenden Blute erfolgt, sondern von den inneren Organen, und zwar von diesen in ver-

schieden starkem Grade besorgt wird, nachdem die Milzbrandbazillen aus dem strömenden Blut in die inneren Organe abgelagert wurden, was bekanntlich sehr rasch vor sich geht.

Die Bakteriolyse in den inneren Organen wäre dann von diesen Gesichtspunkten aus als die wichtigere und vielleicht auch als die primäre Erscheinung, die Bakteriolyse im strömenden Blut als eine oft minder belangreiche und vielleicht auch von den inneren Organen abhängige Erscheinung anzusprechen.

Da nun weiterhin die Bakteriolyse im strömenden Blute bei bestimmten Versuchsanordnungen nur in verhältnismäßig geringem Grade konstatiert werden kann, während sie gleichzeitig in gewissen inneren Organen hochgradig vorhanden ist, so liegt wohl der Gedanke nahe, daß bei jenen Versuchsanordnungen, die eine mehr minder hochgradige intravasale Bakteriolyse darbieten, eine Steigerung der intravasalen bakteriolytischen Bedingungen wahrscheinlich unter Vermittlung der inneren Organe stattfindet, wie bereits früher (p. 471) kurz ausgeführt wurde. Dieser Gedanke soll später noch einer experimentellen Prüfung unterzogen werden.

Nun ist allerdings jene gewissermaßen ideale Versuchsanordnung noch nicht gefunden, bei der es gelingen würde, die Bakteriolyse im strömenden Blute ganz auszuschließen, und es darf wohl als fraglich angesprochen werden, ob eine solche überhaupt gefunden werden kann; ein geringer Grad der Lyse ist stets auch bei jenen Methoden der Bazillenzufuhr zum Blute vorhanden, welche nach dieser Richtung hin bisher als die günstigsten bezeichnet werden müssen. Die Ursachen dieses niedrigen Wertes sollen anschließend sofort näher erörtert werden.

Berücksichtigt man jedoch die bis jetzt in der Regel nachgewiesenen, für das zirkulierende Blut in Betracht kommenden Differenzen der bakteriolytischen Werte bei der zentralen Injektion der Milzbrandbazillen durch die Jugularvene und bei der peripheren Injektion derselben durch die Arteria cruralis oder carotis in das Blut, so wird man doch wohl zugeben müssen,

daß die mit diesen beiden letzteren Methoden erreichten Resultate einen sehr bedeutenden Tiefstand der intravasalen Bakteriolyse gegenüber der ersteren erkennen lassen, während gleichzeitig in gewissen inneren Organen hochgradige Bakteriolyse vorhanden ist. Die Möglichkeit, daß auch dieser geringe Wert noch weiter herabgedrückt werden kann, muß wohl ins Auge gefaßt werden, wenn auch bisher experimentelle Stützen für dieselbe nicht vorliegen.

Es wird nun Aufgabe der weiteren Untersuchung sein, die im vorausgehenden aus der Untersuchung der Bakteriolyse in den inneren Organen abgeleiteten Annahmen näher zu prüfen und ihre Brauchbarkeit oder Unbrauchbarkeit zu begründen. Nach dieser Richtung hin konnten vorläufig nur die ersten orientierenden Versuche durchgeführt werden, über welche im folgenden noch berichtet werden soll.

VII. Kapitel.

Untersuchungen über den geringen Grad der intravasalen Bakteriolyse.

Auf Grund der im III. und IV. Kapitel gemachten Angaben halte ich es nicht für notwendig, hier nochmals die Frage zu erörtern, ob nicht die Ursache für den gefundenen niedrigen Wert der intravasalen Bakteriolyse im strömenden Blute bei gewissen Versuchsanordnungen in der angewendeten Untersuchungsmethode für den Nachweis der granulierten und nichtgranulierten Milzbrandbazillen im Gesamtblute (zirkulierendes Blut) zu suchen sei. Schon der Umstand, daß beim Wechsel der Versuchsanordnung am lebenden Tiere mit der gleichen Untersuchungsmethode eine meistens hochgradige intravasale Bakteriolyse nachgewiesen werden kann, genügt, um jene Annahme von der Hand weisen zu können.

Gewiß birgt die tinktorielle Prüfung der granulierten Bazillen, wie bereits hervorgehoben wurde, die große Gefahr der Entfärbung beim Gramverfahren in sich, die selbstverständlich zu fehlerhaften Resultaten bezüglich des Mengenverhältnisses der normalen und der granulierten Milzbrandbazillen

führen muß, aber es gelingt bei der nötigen Übung, die Entfärbung auf enge Grenzen zu beschränken und auch in diesem Punkte lehrt der so regelmäßig eintretende Wechsel der granulierten und nichtgranulierten Bazillen bei Abänderung der Versuchsanordnung, daß es nicht die stets gleichgebliebene Färbungsmethode sein kann, welche für den niedrigen Stand der Bakteriolyse im strömenden Blute bei einer bestimmten Versuchsanordnung verantwortlich gemacht werden kann, sondern daß dafür andere Gründe vorhanden sein müssen. Außerdem sei bei dieser Gelegenheit nochmals betont, daß bei der Untersuchung der Granulabildung in den Organen eine Entfärbung der Milzbrandbazillen trotz hochgradiger Granulabildung in der Regel nicht konstatiert werden kann.

Unter diesen Gründen dürfte wohl dem von Neisser und Wechsberg[1] näher studierten Phänomen der sogenannten »Komplementablenkung« für die uns hier interessierende Frage kaum eine Bedeutung beizumessen sein. Dies schon deshalb, weil, wenn man wirklich den geringen Wert der intravasalen Bakteriolyse auf Komplementablenkung zurückführen wollte, dann die Annahme gemacht werden müßte, daß diese Komplementablenkung nur bei Injektion der Milzbrandbazillen durch ganz bestimmte Gefäße (Art. carotis zentral, Art. cruralis peripher), nicht aber bei der gleichen Injektion durch andere Gefäße (Vena jugularis zentral) ausgelöst wird, wofür wohl gegenwärtig ein irgendwie greifbarer Anhaltspunkt nicht gefunden werden kann. Denn die immerhin erwägenswerte Annahme, daß durch die erstgenannte Art der Injektion in irgendeiner Weise ein stärkerer Amboceptorengehalt des Blutes als bei der letztgenannten Art bedingt wird, ist jenen später noch anzuführenden Versuchen gegenüber hinfällig, in denen eine vorausgehende Kochsalzinjektion durch die Jugularvene genügt, um auch bei der nachträglichen Anthraxinjektion durch die Cruralarterie eine starke intravasale Bakteriolyse zu erzielen.

Setzt man aber voraus, daß die Erscheinung der Komplementablenkung im strömenden Blute des Kaninchens von vornherein, also unabhängig vom Orte der Anthraxinjektion

[1] Münchener med. Wochensch., 1901, Nr. 18.

vorhanden ist, so müßte die weitere Annahme gemacht werden, daß im strömenden Kaninchenblute ganz andere Verhältnisse in der Verteilung der beiden zur Bakteriolyse nötigen Komponenten als im extravasalen Serum bestehen, da doch in diesem letzteren die Komplementablenkung spontan nicht besteht, sondern erst durch Steigerung seines Amboceptorengehaltes hervorgerufen werden kann. Im übrigen erscheint, wie Bordet und Gruber[1] erst kürzlich ausgeführt haben, die Deutung des Phänomens der Komplementablenkung noch durchaus nicht sichergestellt und es müßte wohl auch als höchst unzweckmäßig und für den Organismus gegebenenfalls geradezu schädlich angesehen werden, wenn tatsächlich intravital eine genügende Komplementmenge durch einen Überschuß des Amboceptors gebunden und daher an der Entfaltung ihrer bakteriolytischen Wirksamkeit gehindert werden würde.

Übrigens ist, wie auch Pfeiffer[2] hervorhebt, das Phänomen der Komplementablenkung bisher im Tierkörper noch nicht beobachtet worden, da alle hiefür angeführten Beispiele eine andere Erklärung zulassen.

Unter die gleichen Gesichtspunkte müßte wohl auch jene Auffassung gestellt werden, welche den geringen Grad der intravasalen Bakteriolyse auf analoge Verhältnisse zwischen Komplement und Immunkörper zurückführen wollte, wie sie nach den Angaben von Ehrlich und Morgenroth,[3] v. Dungern,[4] Morgenroth und Sachs[5], Morgenroth[6] u. a. extravasal im Serum bei Immunisierungsversuchen vorgefunden werden können oder in einzelnen Seris spontan bestehen. Dementsprechend darf wohl die Zurückführung der geringgradigen intravasalen Komplementwirkung in den angeführten Versuchen auf natürlich vorkommende Antikomplemente und

---

[1] Compte rendu du XIII congrès internat. d'Hygiène et de Démogr. Bruxelles 1903, t. II, section I.

[2] Ebendaselbst, p. 24.

[3] Berliner kln. Wochenschr., 1901, Nr. 10, 21, 22.

[4] Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 20.

[5] Berliner klin. Wochenschr., 1902, Nr. 35.

[6] Methodik der Hämolysinuntersuchung. Ehrlich's ges. Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904, p. 484 ff.

Ambozeptoide im strömenden Blute, oder auf Komplementoidverstopfung der Ambozeptoren oder auf normal vorhandene Antiambozeptoren vernachlässigt werden, zumal im Normalserum des Kaninchens ein anologes Versagen der Komplementwirkung gegen Milzbrandbazillen nicht zu konstatieren ist. Aber selbst wenn man die Möglichkeit zugeben würde, daß der geringe Wert der Bakteriolyse im strömenden Blut auf für die Bakteriolyse quantitativ ungünstig wirkende Verhältnisse zwischen Komplement und Immunkörper beruhe, die im Serum nicht bestehen, so könnte eine solche Annahme doch den verschiedenen hier mitgeteilten Beobachtungen über das wechselnde Verhalten der intravasalen Bakteriolyse bei den verschiedenen Versuchsanordnungen wohl kaum vollständig gerecht werden.

Ferner hat Wassermann[1] darauf hingewiesen, daß in dem unter dem Einflusse der Mikroorganismen stehenden Organismus die Affinitätsverhältnisse zwischen Komplement und Amboceptor andere sind, als sie im normalen Tier oder in vitro beobachtet werden, wodurch die Abtötung der Mikroorganismen im lebenden Tiere verhindert oder doch beeinträchtigt werden kann. Diese Beobachtung Wassermann's bezieht sich auf die intraperitoneale Abtötung (Granulabildung) von Choleravibrionen bei Meerschweinchen unter dem Einfluß eines Choleraserums, die bei mit abgetöteten Choleravibrionen vergifteten Meerschweinen nur insolange prompt erfolgt, als die Temperatur der Tiere nicht unter 34° C. gesunken ist, von diesem Moment aber ausbleibt, weil nach der Auffassung von Wassermann eine Komplettierung des Amboceptors infolge der durch die Vergiftung geänderten Bindungsverhältnisse zwischen Komplement und Amboceptor nicht stattfinden kann.

Wollte man nun auch die Ergebnisse dieses Versuches von Wassermann auf die hier in Betracht kommenden Verhältnisse der Milzbrandinfektion übertragen, was aus verschiedenen Gründen nicht als zulässig angesehen werden

---

[1] Compte rendu du XIII. Congrès internat. d'Hygiène et de Demogr. Bruxelles 1903, t. II, section I, p. 17 f.

könnte, so wird man doch zu erwägen haben, daß in unserem Falle die geringgradige intravasale Komplementwirkung schon unmittelbar im Anschluß an die Infektion, jedenfalls innerhalb der ersten 20 bis 30 Minuten nach der Infektion, konstatiert werden kann, also zu einer Zeit, wo von einem vergiftenden Einflusse der Mikroorganismen auf den Tierkörper in irgendwie beträchtlicherem Grade wohl noch nicht die Rede sein kann. Überdies wurden bei zahlreichen, zu den Versuchen benützten Kaninchen fortlaufende Messungen der Temperatur vorgenommen und dieselbe zu der angegebenen Zeit stets zwischen 36 bis 38° C. schwankend befunden. Ich bin also der Meinung, daß die in den angeführten Versuchen hervortretende geringgradige Komplementwirkung zunächst nicht als der Ausdruck einer erst unter dem Einflusse der injizierten Mikroben hervorgerufenen Änderung der Bindungsverhältnisse zwischen Komplement und Amboceptor angesehen werden kann.

Ehe nun aber der niedere Stand der Bakteriolyse im strömenden Blut auf Komplementabwesenheit, eventuell auf einen nur geringen Komplementgehalt daselbst zurückgeführt werden kann, war mit Rücksicht auf die komplexe Wirkung der Bakteriolyse darauf zu achten, ob der niedrige Wert derselben im strömenden Blute nicht so sehr auf Komplementarmut als vielmehr auf die Abwesenheit oder die ungenügende Anwesenheit des zur Bakteriolyse nötigen Immunkörpers (Amboceptor, Präparin, Fixateur, Sensibilisator) zurückzuführen ist. Eine daraufhin gerichtete Prüfung erschien um so notwendiger, als Bail und Pettersson, wie bereits früher auseinandergesetzt wurde, auf Grund ihrer Versuche an überlebenden Organzellen und extravasalem Serum die Anschauung vertreten, daß beim Kaninchen eine intravitale Bakterizidie gegen Milzbrand deshalb nicht zu stande komme, weil die Organzellen die Fähigkeit besitzen, den Immunkörper zu binden, weshalb intravital im Blut auch bei Anwesenheit von Komplement die Bakteriolyse von Milzbrandbazillen ausgeschlossen erscheint.

Es wird nun allerdings eine derartige Übertragung dieser unter extravasalen Bedingungen gewonnenen Resultate auf die intravitalen Verhältnisse schon deshalb für unseren Fall kaum durchzuführen sein, weil es hier ja tatsächlich stets

gelungen ist, selbst hochgradige Bakteriolyse von Milzbrandbazillen in gewissen inneren Organen nachzuweisen, die nur als eine intravitale aufgefaßt werden kann, und weil andrerseits auch im strömenden Blut unter gewissen Versuchsbedingungen eine analoge Bakteriolyse auftritt. Die Bedingungen der intravitalen Bakteriolyse sind also in gewissen inneren Organen, in einzelnen hochgradiger als in anderen, unter den gewählten Versuchsverhältnissen stets vorhanden und im strömenden Blute können sie, wie die vorausgehenden Versuche lehren, bald stärker, bald schwächer, gleichfalls wirksam sein.

Nichtsdestoweniger wurde die oben aufgeworfene Frage, ob der unter gewissen Bedingungen nachweisbare niedere Stand der Bakteriolyse im strömenden Blute nicht auf die Abwesenheit oder die ungenügende Anwesenheit des zur Bakteriolyse nötigen Immunkörpers zurückzuführen ist, einer gesonderten Prüfung unterzogen.

a) Intravasale Bakteriolyse bei peripherer Injektion von präparierten (sensibilisierten) Milzbrandbazillen durch die Cruralarterie.

Die Präparierung der Anthraxbazillen erfolgte durch inaktiviertes Hundeserum ($^1/_2$ bis 1 Stunde bei 63° C.); die Milzbrandbazillen zeigten nach einstündigem Aufenthalt in diesem Serum (bei 37° C.) sowie nach erfolgter Waschung und Abzentrifugierung völlig normales Aussehen bei Gramfärbung. Die Injektion in die Blutbahn wurde mit Rücksicht auf die früheren Befunde stets durch die Cruralarterie peripherwärts vorgenommen. In dieser Weise wurden drei Versuche durchgeführt, die alle gleichartig verliefen.

1. 21. Juni 1904. Kaninchen, 850 *g*, erhält durch die Cruralarterie peripherwärts 2 *cm*³ präparierten Anthrax und wird nach 15 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	73 %	
Prägranulierte Bazillen	0 %	27 %
Granulierte Bazillen	27 %	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	13%	
Prägranulierte Bazillen	13%	87%
Granulierte Bazillen	74%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	63%	
Prägranulierte Bazillen	29%	37%
Granulierte Bazillen	8%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	79%	
Prägranulierte Bazillen	0%	21%
Granulierte Bazillen	21%	

Um Weitschweifigkeiten zu vermeiden, sollen die beiden anderen Versuche nur kurz berührt werden.

Das zweite Tier (1200 *g*) wurde nach 22 Minuten entblutet und enthielt im Gesamtblute 76% normale Bazillen, in der Lunge deren nur 14%; das dritte Tier (950 *g*) wurde nach 25 Minuten entblutet und enthielt im Gesamtblute 70% normale Bazillen, in der Lunge deren nur 10%.

Es verlaufen also die Versuche mit der Zufuhr präparierter Milzbrandbazillen im wesentlichen ganz gleichartig wie jene mit den nicht präparierten, gewöhnlichen Milzbrandbazillen. Da nun bei der Präparierung eine Bindung des spezifischen Antikörpers (Immunkörper, Präparin) an das damit vorbehandelte Element, im gegebenen Falle die Milzbrandbazillen, stattfindet, so weisen diese letzten drei Versuche darauf hin, daß die geringe Bakteriolyse im Gesamtblute dabei nicht auf das Fehlen des spezifischen Immunkörpers im Blute der Kaninchen zurückgeführt werden kann, was ja auch mit den bisherigen Erfahrungen über die extravasale und zum Teil auch mit den im vorausgehenden (Kapitel V, *a* und *b*) begründeten Erfahrungen über

die intravasale Wirkungsweise des Kaninchenblutes auf Milzbrandbazillen nicht in Übereinstimmung stehen würde.

Da nun also auch bei der Zufuhr von immunkörperbeladenen Anthraxbazillen zum Blute der niedrige Stand der Bakteriolyse unter den gewählten Versuchsbedingungen bestehen bleibt, so können auch diese Versuche als Ausdruck eines nur geringgradigen Komplementgehaltes im strömenden Blute des Kaninchens gedeutet werden.

b) Intravasale Bakteriolyse unmittelbar nach der Einführung der Milzbrandbazillen in die Blutbahn.

Der geringe Grad der Bakteriolyse im strömenden Blute mußte auch daraufhin geprüft werden, ob nicht unmittelbar nach der Injektion der Milzbrandbazillen in die Blutbahn hochgradigere Zeichen der intravasalen Bakteriolyse nachweisbar sind, da in den vorausgehenden Versuchen die Feststellung der Bakteriolyse in der Regel erst 15 Minuten nach der Injektion einsetzte. Denn es mußte doch immerhin daran gedacht werden, daß im strömenden Blute die Bakteriolyse sofort oder vielleicht binnen kürzerer Zeit als im extravasalen Serum zu stande kommt, und daß vielleicht die veränderten (lysierten, granulierten) Bazillen aus dem strömenden Blut in energischerer Weise als die unveränderten Bazillen in die inneren Organe transportiert werden. In diesem Falle würde dann der nachgewiesene niedrige Wert der Bakteriolyse im strömenden Blute nicht der Ausdruck der geringen Entwicklung dieser Erscheinung im strömenden Blute, sondern nur ein Zeichen dafür sein, daß die Bakteriolyse im intravasalen Blute rascher als im extravasalen verläuft und zur gewählten Zeit der Untersuchung bereits der Hauptsache nach abgelaufen war.

Es mußte also geprüft werden, in welcher Weise sich die intravasale Bakteriolyse in den ersten 15 Minuten nach der Einfuhr der Milzbrandbazillen in das Blut gestaltet, wobei auch die Bakteriolyse innerhalb der inneren Organe berücksichtigt werden mußte.

Diese Versuche wurden nur bei peripherer Injektion der Milzbrandbazillen durch die Cruralarterie als jener Methode vorgenommen, bei welcher der Tiefstand der Bakteriolyse im

strömenden Blute wohl am leichtesten nachgewiesen werden kann. Andere Methoden der Bazillenzufuhr sind nicht so praktikabel und die eine derselben, die zentrale Injektion durch die Jugularvene, die wohl sehr leicht ausführbar ist, kann deshalb nicht gewählt werden, weil hiebei, wie im vorausgehenden bereits ausgeführt wurde, wahrscheinlich durch die Injektionsmethode selbst die Bedingungen der intravasalen Bakteriolyse gesteigert werden. Immerhin wird die Prüfung der Bakteriolyse innerhalb der ersten Minuten nach der Bazillenzufuhr zum Blut auch bei dieser Injektionsmethode (Jugularvene zentral) näher zu prüfen sein, doch ist das eine Frage für sich, auf die vorläufig nur in einem Versuche (vergl. Kapitel V, *a*, Versuch 1) reflektiert wurde, in welchem übrigens bereits 7 Minuten nach der Injektion hochgradige Bakteriolyse im strömenden Blut, also im wesentlichen dasselbe Resultat wie 15 Minuten nach der Injektion konstatiert wurde (Versuch 2 und 3 derselben Reihe).

Es wurden vier im wesentlichen gleichartige Versuche vorgenommen.

1. 2. Juli 1904. Kaninchen, 920 *g*, erhält durch die Cruralarterie peripherwärts 2 *cm*³ Anthraxsuspension und wird 8 Minuten später entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	90 (95)%	
Prägranulierte Bazillen	1 (1)%	10 (5)%
Granulierte Bazillen	9 (4)%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	18%	
Prägranulierte Bazillen	5%	82%
Granulierte Bazillen	77%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	90%	
Prägranulierte Bazillen	1%	10%
Granulierte Bazillen	9%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten nur außerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	89%	
Prägranulierte Bazillen	2%	11%
Granulierte Bazillen.......	9%	

2. 4. Juli 1904. Kaninchen, 860 *g*, erhält durch die Cruralarterie peripherwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 10 Minuten später entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	82%	
Prägranulierte Bazillen	5%	18%
Granulierte Bazillen.......	13%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	31%	
Prägranulierte Bazillen	20%	69%
Granulierte Bazillen.......	49%	

Die übrigen Organe wurden nicht untersucht.

3. 11. Juli 1904. Kaninchen, 970 *g*, erhält durch die Cruralarterie peripherwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension und wird 5 Minuten später entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	66%	
Prägranulierte Bazillen	0%	34%
Granulierte Bazillen.......	34%	

Lunge enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen.........	30%	
Prägranulierte Bazillen	25%	70%
Granulierte Bazillen.......	45%	

Milz enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	75%	
Prägranulierte Bazillen	10%	25%
Granulierte Bazillen	15%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	76%	
Prägranulierte Bazillen	7%	24%
Granulierte Bazillen	17%	

4. 12. Juli 1904. Kaninchen, 820 *g*, enthält durch die Cruralarterie peripherwärts 2 *cm*³ Anthraxsuspension und wird 5 Minuten später entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	76%	
Prägranulierte Bazillen	12%	24%
Granulierte Bazillen	12%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	28%	
Prägranulierte Bazillen	16%	72%
Granulierte Bazillen	56%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	85%	
Prägranulierte Bazillen	10%	15%
Granulierte Bazillen	5%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	82%	
Prägranulierte Bazillen	6%	18%
Granulierte Bazillen	12%	

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß auch unmittelbar nach der peripheren Anthraxinjektion durch die Cruralarterie (5 bis 10 Minuten nach der Injektion) keine hochgradige Bakteriolyse im zirkulierenden Blute stattfindet, daß mithin der niedere Wert der intravasalen Bakteriolyse in der späteren Zeit (15 bis 30 Minuten nach der Injektion), und zwar zu jener Zeit, wo extravasal die höchsten Werte derselben im Serum angetroffen werden, nicht als der Restwert einer bereits abgelaufenen, mithin sehr rasch im strömenden Blut eingetretenen Bakteriolyse angesehen werden kann. Da nun also der niedere Wert der Bakteriolyse im strömenden Blut auch unmittelbar nach der Einführung der Bazillen in das Blut nachweisbar ist, so kann auch von dieser Versuchsperiode und damit wohl für die ganze Versuchsdauer gesagt werden, daß im strömenden Blut (unter den gegebenen Bedingungen) die Bakteriolyse und daher wohl auch die Komplementwirkung nur verhältnismäßig gering ist.

Aber die eben angeführten Versuche bringen doch auch noch in anderer Richtung nicht unwichtige Fingerzeige.

Zunächst überzeugt man sich, daß bezüglich der in den Organen vorhandenen Bazillenmenge unmittelbar nach der Injektion im wesentlichen die gleiche Reihenfolge wie bei den späteren Entblutungen besteht. Das ist um so auffälliger, als bei den frühen Entblutungen im zirkulierenden Blute stets noch viele Bazillen angetroffen werden. Trotzdem ist der Reichtum an Bazillen in den verschiedenen Organen ebenso verschiedenartig wie bei den späten Entblutungen, wo das strömende Blut schon sehr bazillenarm geworden ist. Ja, einzelne Organe (Lymphdrüsen, Knochenmark) zeigen bei dieser Injektionsmethode trotz des Bazillenreichtums im Gesamtblute doch einen nahezu fehlenden Bazillengehalt.

Gewiß bedürfen diese Verhältnisse noch eines eingehenden Studiums, ehe sie richtig beurteilt werden können. Vermutungsweise darf aber wohl gegenwärtig bereits darauf hingewiesen werden, daß bei reichlicher Zufuhr von Milzbrandbazillen zum strömenden Blut unter den hier erörterten Versuchsbedingungen einzelne Organe (Lunge, eventuell Gehirn, Leber) sehr rasch und intensiv große Mengen von Bazillen aus dem Blut abzu-

sammeln, sie zurückzuhalten und zu bakteriolysieren vermögen, während andere Organe (Lymphdrüsen, Knochenmark) sich an diesem Geschäfte so gut wie gar nicht beteiligen, selbst wenn sehr zahlreiche Bazillen im Blute kreisen.

Es stellen also auch diese Versuche eine weitere Bestätigung der früheren Befunde dar, daß der Reichtum und die Beschaffenheit der Bazillen in den Organen nicht durch die im strömenden Blut in dieser Beziehung herrschenden Verhältnisse bestimmt wird, sondern daß eine recht weitgehende Unabhängigkeit zu bestehen scheint.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß in diesen Versuchen in den inneren Organen nirgends, mit Ausnahme der Lunge, wo auch bei den späten Entblutungen stets reichlich granulierte Bazillen angetroffen werden, eine stärkere Anhäufung von granulierten Bazillen konstatiert werden konnte. Die Lunge nimmt also unter diesen Verhältnissen bezüglich der intravitalen Bakteriolyse jedenfalls auch dem strömenden Blute gegenüber die hervorragendste Rolle ein. Das vorliegende Beobachtungsmaterial gestattet jedoch noch keine zuverlässige Beurteilung der hier in Betracht kommenden Erscheinungen.

Noch ein weiterer Umstand, der zur Frage der Präexistenz des Komplementes im strömenden Blut in engerer Beziehung steht, sei im Anschluß an die vorausgehenden Versuche hier kurz berührt.

In allen vier Versuchen dieser Reihe ist, auch nach einem Aufenthalte der Milzbrandbazillen von nur 5 Minuten im strömenden Blut, ein gewisser geringer Grad von Bakteriolyse im strömenden Blute nachweisbar, der zwischen 66 und 95% normaler Bazillen schwankt und einen Mittelwert von 81·8% ergibt. Dieser Mittelwert ist annähernd der gleiche wie bei den späten Entblutungen nach peripherer Bazilleninjektion durch die Cruralarterie und durch die Arteria carotis (vergl. Tabelle XXIV, die beiden letzten Rubriken). Wie ist nun dieses Resultat aufzufassen?

Es ist ja gewiß begründet, diese so rasch, wenn auch geringgradig eintretende Bakteriolyse im strömenden Blut als den Ausdruck einer wenn auch nur geringgradigen Kom-

plementwirkung, mithin als einen Beweis für die Präexistenz geringer Mengen von freiem Komplement im strömenden Blut anzusehen. Man wird aber auch in dieser Beziehung mehrere Momente berücksichtigen müssen.

Zunächst wird man zu beachten haben, daß die in diesen Versuchen nachgewiesene Bakteriolyse im strömenden Blute gewiß nur eine geringgradige ist, und daß der zahlenmäßige Ausdruck der Bakteriolyse doch immerhin, wie bereits erwähnt wurde, recht ungenau und bis zu einem gewissen Grade möglicherweise von Versuchsbedingungen oder von Verhältnissen der Zählung abhängig ist.

Weiterhin wird man erwägen müssen, daß auch die der Injektion sofort folgende, wenn auch nur geringgradige Bakteriolyse nicht durch präexistierendes, freies Komplement bedingt sein muß, sondern daß erst die Zufuhr der Bazillen zum Blute zur Entstehung einer wenn auch nur geringgradigen Komplementquote im strömenden Blute Veranlassung geben kann, wobei man entweder an die Abgabe einer geringen Komplementmenge aus den zelligen Elementen des Blutes in die Blutflüssigkeit unter dem Einfluß eines von den Bazillen auf die Blutelemente ausgeübten Reizes, oder an den Übertritt einer gewissen Komplementmenge aus den inneren Organen in das strömende Blut unter Einwirkung des gleichen Reizes, oder an beide Momente gleichzeitig denken kann. Das sind Verhältnisse, die sich vorläufig noch nicht überblicken lassen, die es aber gerade deshalb nicht gestatten, jenen geringen Grad der Bakteriolyse, der bereits unmittelbar nach der Bazillenzufuhr zum Blute nachgewiesen werden kann, als Beweis für die Präexistenz von freiem Komplement im strömenden Blut anzusprechen, wenn auch vorläufig ein direkter Gegenbeweis gegen die Präexistenz einer geringen Menge freien Komplements im strömenden Blute nicht vorliegt. Analoge Erwägungen gelten, wie bereits erwähnt wurde, für eine Reihe hiehergehöriger Versuche anderer Autoren.

Diese spezielle Frage kann mit den hier angewendeten Methoden nicht zur Entscheidung gebracht werden, dagegen konnte aber gezeigt werden, daß eine Bazillenzufuhr zum strömenden Blut unter solchen Bedingungen

möglich ist, daß innerhalb der ersten halben Stunde nach der Bazilleninjektion, so lange Bazillen im strömenden Blute überhaupt in irgendwie beträchtlicherer Menge vorhanden sind, daselbst nur eine geringgradige, in gewissen inneren Organen jedoch gleichzeitig eine hochgradige Bakteriolyse stattfindet, was auf Grund der vorliegenden Beobachtungen auf eine nur geringgradige Komplementwirkung und daher wohl auch auf einen nur geringgradigen Komplementgehalt des strömenden Blutes hinweist. Das strömende Blut und das extravasale Blutserum können daher bezüglich ihrer bakteriolytischen Wirkung nicht miteinander identifiziert und die am Serum gewonnenen Resultate nicht direkt auf das strömende Blut übertragen werden.

Endlich sei noch auf den aus den eben erwähnten Versuchen sich ergebenden Umstand aufmerksam gemacht, daß, wie bereits angeführt wurde, der Mittelwert und auch die Grenzwerte der Bakteriolyse im strömenden Blut innerhalb der ersten 5 bis 10 Minuten und der späteren 15 bis 30 Minuten nach der Injektion ziemlich nahe aneinandergrenzen. Gewiß wird auch hier noch eine Häufung des Beobachtungsmaterials notwendig sein, aber das eine geht doch schon aus den bisherigen Beobachtungen hervor, daß die Bakteriolyse im strömenden Blute bei längerer Anwesenheit der Bazillen im Blute (15 bis 30 Minuten) keine hervorragende Steigerung gegenüber jener bei nur kurzdauernder Anwesenheit (5 bis 10 Minuten) erkennen läßt. Da nun aber gerade während der ersten halben Stunde eine ganz kolossale Abnahme der Bazillen im strömenden Blut erfolgt, so wird es daraus wahrscheinlich, daß nicht die Bakteriolyse im strömenden Blut als die wesentliche Ursache für das Verschwinden der Bazillen aus dem Kreislauf angesehen werden kann, sondern daß hiefür andere, wahrscheinlich hauptsächlich zirkulatorische und in den einzelnen Organen selbst gelegene Momente verantwortlich gemacht werden müssen, durch welche die Bazillen in inneren Organen zurückgehalten werden und hier in wechselndem Grade der Bakteriolyse erliegen.

Mit anderen Worten könnte man dieses Verhältnis auch folgendermaßen formulieren:

Die in das strömende Blut injizierten Bazillen verschwinden aus demselben nicht deshalb so rasch, weil sie in ihm durch Bakteriolyse vernichtet werden, sondern weil sie durch noch nicht genau bekannte Verhältnisse in inneren Organen zurückgehalten und hier durch Bakteriolyse vernichtet werden.

Ob nun die in den vorliegenden Versuchen nachweisbare geringe Komplementwirkung des strömenden Blutes auf einen präexistierenden geringen Komplementgehalt desselben zurückzuführen ist, ob er also ein präexistierender ist, ob er der Blutflüssigkeit als solcher zukommt, oder ob er von den zelligen Elementen des Blutes, eventuell aus den inneren Organen abstammt und von diesen erst unter dem Einflusse der Bazillen selbst an die Blutflüssigkeit abgegeben wird, muß erst durch weitere Untersuchungen ermittelt werden.

Es liefern also auch die in dieser Beobachtungsreihe mitgeteilten Versuche einen weiteren Anhaltspunkt dafür, daß die Komplementwirkung und der Komplementgehalt des strömenden Blutes nur geringgradig und daher auch die bakterizide Fähigkeit des strömenden (Kaninchen) Blutes (gegen Milzbrandbazillen) nur eine schwache im Vergleiche zum extravasalen Serum ist. Selbstverständlich beziehen sich diese Bemerkungen nur auf das Verhältnis zwischen Milzbrandbazillen und zirkulierendem Kaninchenblute.

c) **Intravasale Steigerung der Bakteriolyse.**

Es ist im vorausgehenden bereits mehrfach darauf hingewiesen worden, daß je nach der Wahl des Injektionsortes der Bazillen in das Blut die Größe der Bakteriolyse im strömenden Blute verschiedene Werte aufweisen kann und es wurde der Vermutung Ausdruck gegeben, daß die intensive Bakteriolyse im strömenden Blute bei zentraler Injektion oder Infusion der Bazillen durch die Jugularvene gegenüber der geringgradigen Bakteriolyse im strömenden Blute bei peri-

pherer Injektion der Milzbrandbazillen durch die Cruralarterie oder die Arteria carotis, einer durch die Injektion bedingten Steigerung der bakteriolytischen Bedingungen des Blutes im ersteren Fall ihre Entstehung verdanke. Da nämlich bei den verschiedenen Versuchsanordnungen in der Lunge stets hochgradige Bakteriolyse nachweisbar war, so durfte man wohl daran denken, die Lunge als ein Organ mit besonders hochgradigen bakteriolytischen Fähigkeiten und daher wohl auch als ein besonders hochgradig bakterizides Organ anzusprechen, von welchem aus bei gewissen Versuchsverhältnissen die Annahme einer Steigerung der bakteriolytischen Bedingungen im strömenden Blute selbst, wie bereits erwähnt wurde, immerhin im Bereiche der Möglichkeit lag.

Diese Vermutung sollte im folgenden einer experimentellen Prüfung unterzogen werden. Die Versuchsanordnung mußte dementsprechend folgendermaßen eingerichtet werden. War die Annahme richtig, daß durch die Anthraxinjektion in das Blut in der Nähe der Lungen (Jugularvene herzwärts) eine Steigerung der bakteriolytischen Bedingungen im Blute stattfindet, so war es wahrscheinlich, daß auch durch eine Injektion einer isotonischen Kochsalzlösung auf dem gleichen Weg eine solche Steigerung veranlaßt werde, und daß nun bei einer nachfolgenden Anthraxinjektion durch die Cruralarterie (peripherwärts) eine stärkere Bakteriolyse im strömenden Blute zu erreichen war, als sie dieser Art der Injektion an und für sich (ohne vorausgegangene Kochsalzinjektion) zukommt. Auch bei dieser Versuchsanordnung konnten nur große Schwankungen der Werte als ausschlaggebend angesehen werden.

Es wurden auf diese Weise fünf Versuche durchgeführt, die hier angeführt werden.

1. 11. Juni 1904. Kaninchen, 785 *g*, erhält durch die Jugularvene herzwärts 4 cm^3 0·9% Kochsalzlösung und gleich darauf durch die Cruralarterie peripherwärts 2 cm^3 Anthraxsuspension. Das Tier wird nach 15 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenig Bazillen, davon

Normale Bazillen	3%	
Prägranulierte Bazillen	3%	97%
Granulierte Bazillen	94%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	2%	
Prägranulierte Bazillen	0%	98%
Granulierte Bazillen	98%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	80%	
Prägranulierte Bazillen	5%	20%
Granulierte Bazillen	15%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten nur äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	70%	
Prägranulierte Bazillen	10%	30%
Granulierte Bazillen	20%	

2. 7. Juli 1904. Kaninchen, 850 *g*, erhält durch die Jugularvene herzwärts 4 cm^3 0·9% Kochsalzlösung, gleich darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts. Das Tier wird nach 15 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	25%	
Prägranulierte Bazillen	5%	75%
Granulierte Bazillen	70%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	44%	
Prägranulierte Bazillen	43%	56%
Granulierte Bazillen	13%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	55%	
Prägranulierte Bazillen	6%	45%
Granulierte Bazillen	39%	

Lymphdrüsen und Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	47%	
Prägranulierte Bazillen	10%	53%
Granulierte Bazillen	43%	

Knochenmark enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	61%	
Prägranulierte Bazillen	8%	39%
Granulierte Bazillen	39%	

3. 9. Juli 1904. Kaninchen, 860 *g*, erhält durch die Jugularvene herzwärts 3 cm^3 0·9% Kochsalzlösung, gleich darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts. Das Tier wird nach 18 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	33%	
Prägranulierte Bazillen	20%	67%
Granulierte Bazillen	47%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	30%	
Prägranulierte Bazillen	23%	70%
Granulierte Bazillen	47%	

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	66%	
Prägranulierte Bazillen	7%	34%
Granulierte Bazillen	27%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten nur äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	73%	
Prägranulierte Bazillen	5%	27%
Granulierte Bazillen	22%	

4. 14. Juli 1904. Kaninchen, 840 *g*, erhält durch die Jugularvene herzwärts 4 cm^3 Kochsalzlösung 0·9%, gleich darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts. Das Tier wird nach 6 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	23(34)%	
Prägranulierte Bazillen . .	23(26)%	77(66)%
Granulierte Bazillen	54(40)%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	37%	
Prägranulierte Bazillen	53%	63%
Granulierte Bazillen	10%	

Die anderen Organe wurden nicht untersucht.

5. 15. Juli 1904. Kaninchen, 870 *g*, erhält durch die Jugularvene herzwärts 4 cm^3 0·9% Kochsalzlösung, gleich darauf 2 cm^3 Bazillensuspension durch die Cruralarterie peripherwärts. Das Tier wird nach 12 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält nur wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	73%	
Prägranulierte Bazillen	8%	27%
Granulierte Bazillen	19%	

Die Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	28%	
Prägranulierte Bazillen	10%	72%
Granulierte Bazillen	62%	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	68 %	
Prägranulierte Bazillen	9 %	32 %
Granulierte Bazillen	23 %	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten sehr spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	71 %	
Prägranulierte Bazillen	7 %	29 %
Granulierte Bazillen	22 %	

Die ersten vier Versuche dieser Reihe bestätigen also die Annahme, daß durch Injektion von isotonischer Kochsalzlösung in der Nähe der Lungen eine Steigerung der intravasalen Bakteriolyse erzielt werden kann, der fünfte Versuch verhält sich so, als ob keine Kochsalzinjektion durch die Jugularvene vorausgegangen wäre, sondern als ob bloß eine Anthraxinjektion durch die Cruralarterie allein vorliegen würde.

Die Versuche werden in dieser Beziehung noch vermehrt und variiert werden müssen, indessen dürfte es doch gegenwärtig bereits gestattet sein, die ersten vier Versuche etwas näher zu beleuchten.

Während der Mittelwert der normalen Bazillen bei der peripheren Anthraxinjektion durch die Cruralarterie 79 % beträgt (vergl. Tabelle XXIV), fällt der Mittelwert nach vorausgegangener Kochsalzinjektion (3 bis 4 *cm*³ durch die Jugularvene) auf 29 % ab, es hat also die intravasale Bakteriolyse ganz bedeutend (zirka 47 %) zugenommen. Jedenfalls ist diese Steigerung zu groß, um nur auf methodische Ungenauigkeiten zurückgeführt werden zu können.

Prüft man die bakteriolytischen Verhältnisse in den andern Organen, so scheint auf den ersten Anblick in den Lungen, wohl dem wichtigsten hier in Frage kommenden Organ, eine irgendwie beträchtliche Änderung nicht eingetreten zu sein. Der Mittelwert der normalen Bazillen beträgt ohne vorhergehende Kochsalzinjektion 23 % und nach derselben 28 %,

also annähernd die gleichen Werte. Dagegen darf es wohl als auffällig bezeichnet werden, daß die Mittelwerte der prägranulierten Bazillen in den vier Versuchen dieser Reihe recht hoch liegen (30%), während dieser Wert in den Versuchen ohne vorausgehende Kochsalzinjektion nur 15% erreicht; dementsprechend ist auch der Wert der granulierten Bazillen bei diesen letzten Versuchen bedeutend größer als bei den ersteren. Es ist vorläufig wohl nicht möglich, eine ausreichende Erklärung dieser auffälligen Erscheinung zu geben, doch wird man dieselbe wohl in näheren Zusammenhang mit einer durch die Kochsalzinjektion bedingten, wahrscheinlich nur vorübergehenden Verminderung der bakteriolytischen Bedingungen in der Lunge bringen dürfen, was durch weitere Versuche noch näher zu prüfen sein wird.

Eine Änderung des bakteriolytischen Verhaltens in den andern untersuchten Organen wurde in diesen Versuchen mit vorausgehender Kochsalzinjektion durch die Jugularvene gegenüber jenen Versuchen ohne eine solche Kochsalzinjektion (vergl. Tabelle XXIV) nicht wahrgenommen; die Ergebnisse sind bei den einzelnen Organen der Hauptsache nach die gleichen. Dagegen wurde nach vorausgehender Kochsalzinjektion die Wahrnehmung gemacht, daß die Bazillen weit rascher als ohne eine solche aus dem strömenden Blute verschwinden. Wahrscheinlich spielen auch hier zirkulatorische Momente (z. B. größere Blutstromgeschwindigkeit) für die Entfernung der Bazillen aus dem Blutstrom und ihre Ablagerung in die inneren Organe eine bedeutsame Rolle. Es wurde daher noch in zwei weiteren Versuchen, die hier, da sie neue Momente nicht erbrachten, nicht näher angeführt werden sollen, die Entblutung der Tiere 5 bis 10 Minuten nach der Bazilleninjektion mit dem der Hauptsache nach gleichen Ergebnisse wie in den ersten vier Versuchen dieser Reihe vorgenommen.

Die Steigerung der intravasalen Bakteriolyse durch die rausgehende Kochsalzinjektion (auf dem Wege der Jugular-e) blieb in dem obigen Versuche 5 aus. Mir ist ein solcher rfolg bisher allerdings (unter sieben Versuchen) nur ein-men, immerhin wird es wichtig sein, diesen ge zu behalten, da er zeigt, daß gelegentlich

doch trotz einer intravasalen Kochsalzinjektion in der Nähe der Lungen die Steigerung der Bakteriolyse im strömenden Blut ausbleiben kann. Die Ursache dieses Ausbleibens kann wohl in individuellen Verhältnissen der Lungenbeschaffenheit vermutet werden. Untersuchungen hierüber sollen später nachfolgen.

Die Steigerung der intravasalen Bakteriolyse durch die vorausgehende Kochsalzinjektion bedarf noch einer Reihe ergänzender Beobachtungen, ehe die Deutung dieser Erscheinung mit genügender Sicherheit in Angriff genommen werden kann. Vor allem wurde in dieser Beziehung die wohl zunächstliegende Vermutung geprüft, inwiefern nicht schon die Verdünnung des Blutes durch die Kochsalzlösung selbst zu der erwähnten Erscheinung Veranlassung gibt. So unwahrscheinlich eine solche Vermutung von vornherein war, so mußte sie doch geprüft werden.

Es wurden zu diesem Behufe zwei Versuche in der Weise vorgenommen, daß die Kochsalzlösung durch die Cruralarterie peripherwärts injiziert wurde, worauf unmittelbar anschließend auf dem gleichen Wege die Milzbrandbazillen nachgeschickt wurden.

1. 14. Juni 1904. Kaninchen, 1005 *g*, erhält 4 cm^3 Kochsalzlösung 0·9 % durch die Cruralarterie peripherwärts, unmittelbar darauf auf dem gleichen Wege 2 cm^3 Anthraxsuspension. Das Tier wird nach 18 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	80 %	
Prägranulierte Bazillen	7 %	20 %
Granulierte Bazillen	13 %	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	9 %	
Prägranulierte Bazillen	11 %	91 %
Granulierte Bazillen	80 %	

Milz enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 67%
Prägranulierte Bazillen .... 0% }
Granulierte Bazillen ...... 33% } 33%

Lymphdrüsen, Knochenmark, Gehirn enthalten äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 60%
Prägranulierte Bazillen 5%
Granulierte Bazillen 35%

2. 15. Juli 1904. Kaninchen, 970 *g*, erhält durch die Cruralarterie peripherwärts 3 cm^3 Kochsalzlösung 0·9%, unmittelbar darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension auf dem gleichen Wege. Das Tier wird nach 10 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält zahlreiche Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 67%
Prägranulierte Bazillen .... 12% }
Granulierte Bazillen ...... 21% } 33%

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 32%
Prägranulierte Bazillen .... 4% }
Granulierte Bazillen ...... 64% } 68%

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 59%
Prägranulierte Bazillen .... 14% }
Granulierte Bazillen ...... 27% } 41%

Lymphdrüsen und Gehirn enthalten sehr spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen......... 63%
Prägranulierte Bazillen .... 12% }
Granulierte Bazillen ...... 25% } 37%

Knochenmark enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	70%	
Prägranulierte Bazillen	6%	30%
Granulierte Bazillen	24%	

Es kann also auf Grund dieser Versuche die Verdünnung des Blutes mit Kochsalzlösung für sich allein nicht als die Ursache der gesteigerten intravasalen Bakteriolyse in den früheren Versuchen angesprochen werden. Zum mindesten wird man sagen müssen, daß der Ort der Kochsalzinjektion für diese Steigerung von großer Bedeutung ist. Da sich nun die Lungen nahezu in allen Versuchen als ein Organ erwiesen, in welchem die intravitale Bakteriolyse der dem Blute zugeführten Milzbrandbazillen zwar in verschieden starker, aber doch in recht intensiver Weise vor sich geht, so dürften die vorliegenden Versuche geeignet sein, die gemachte Annahme zu stützen, daß die Kochsalzinjektion durch die Jugularvene gegen das Herz in irgend einer noch nicht genügend geklärten Weise unter Vermittelung der Lungen und wahrscheinlich durch Übertritt bakterizider Stoffe aus diesem Organ in die allgemeine Zirkulation zu einer Steigerung der bakteriolytischen Bedingungen im Blute Veranlassung gibt, die an der gesteigerten Bakteriolyse in diesen letzteren Versuchen sowie an der verhältnismäßig hochgradigen intravasalen Bakteriolyse bei Injektion der Anthraxsuspension durch die Jugularvene selbst (ohne Kochsalzinjektion) beteiligt ist.

Bei der komplexen Natur der bakteriolytischen Wirkung wird nun die Frage der intravasalen Steigerung derselben nach der angegebenen Art der Kochsalzinjektion sowie die Annahme des Übertrittes bakterizider Stoffe aus den Lungen in die Blutbahn als Ursache dieser Steigerung noch einer weiteren genauen Prüfung bedürfen; vorläufig wird man aber immerhin schon zu beachten haben, daß der Ort der intravasalen Bakterieninjektion und, wenn man an die Möglichkeit der Komplementausschwemmung aus den Organen denkt, auch die Menge der Suspensionsflüssigkeit für die intravasale Bakteriolyse kein nebensächliches Moment darstellen dürfte, und daß anderseits auch bei der Beurteilung der bakteriolytischen Wirksamkeit

der Organe eine vorausgehende Kochsalzdurchspülung des gesamten Körpers[1] oder die wiederholte Kochsalzwaschung einzelner Organe durchaus nicht als ein gleichgültiger Eingriff angesehen werden kann.[2]

Da sich nun in vorausgehenden Versuchen (Kapitel V, *d*, 2, p. 482) auch das Gehirn als hochgradig bakteriolytisch wirksam gegen Milzbrandbazillen erwies, falls infolge der Art der Injektion die Bazillen überhaupt in jenes Organ in größerer Menge gelangen können, so wurde die Frage einer eventuellen Steigerung der intravasalen Bakteriolyse nach einer vorausgehenden Kochsalzinjektion gegen das Gehirn vorläufig nur in zwei Versuchen geprüft.

Es hatte sich allerdings in den Versuchen mit hirnwärts gerichteter Injektion der Bazillensuspension gezeigt, daß bei Anwendung von 2 cm^3 dieser Suspension allein eine Zunahme der intravasalen Bakteriolyse nicht eingetreten war (vergl. Tabelle XXIV), während die gleiche Suspensionsmenge, durch die Jugularvene gegen das Herz injiziert, für das Zustandekommen einer hochgradigen intravasalen Bakteriolyse genügte. Es ging also schon hieraus eine deutliche Differenz der gegen das Hirn und der gegen das Herz (Lungen) gerichteten Injektion hervor, die in den folgenden zwei Versuchen eine weitere Stütze fand.

Diese wurden derartig eingerichtet, daß 4 bis 5 cm^3 Kochsalzlösung 0·9% durch die Arteria carotis in der früher bereits angegebenen Weise hirnwärts und unmittelbar darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts injiziert wurden.

---

[1] Vergl. Bail und Pettersson, Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1903, Bd. 34, p. 447 f. Ferner Yvo Pirenne, Zentralbl. für Bakt. etc., I. Orig., 1904, Bd. 36, p. 388 f.

[2] Die Annahme einer bei der vorausgehenden peripheren Kochsalzinjektion auf dem Wege der Art. cruralis bedingten Hemmung der intravasalen Bakteriolyse, die bei der zentralen Injektion auf dem Wege der Jugularvene nicht eintritt, ebenso wie die Annahme, daß die erstere Art der Injektion eine Bindung der einen oder der andern der bakteriolytischen Komponenten oder deren Vernichtung bedingt, während die zweite Art der Injektion dies nicht tut, darf wohl als wenig wahrscheinlich übergangen werden.

1. 5. Juli 1904. Kaninchen, 850 *g*, erhält durch die Art. carotis hirnwärts 5 cm^3 Kochsalzlösung 0·9% und gleich darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts. Das Tier wird nach 18 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	77%	
Prägranulierte Bazillen	0%	23%
Granulierte Bazillen	23%	

Lunge enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	89%	
Prägranulierte Bazillen	11%	11%
Granulierte Bazillen	0%	

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	41%	
Prägranulierte Bazillen	18%	59%
Granulierte Bazillen	41%	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten nur äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	49%	
Prägranulierte Bazillen	12%	51%
Granulierte Bazillen	39%	

2. 16. Juli 1904. Kaninchen, 840 *g*, erhält durch die Carotis hirnwärts 4 cm^3 Kochsalz 0·9%, gleich darauf 2 cm^3 Anthraxsuspension durch die Cruralarterie peripherwärts und wird nach 7 Minuten entblutet. Die Untersuchung ergibt:

Das Gesamtblut enthält sehr viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	2%	
Prägranulierte Bazillen	3%	98%
Granulierte Bazillen	95%	

Lunge enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	26 %	
Prägranulierte Bazillen	25 %	74 %
Granulierte Bazillen	49 %	

Milz enthält wenige Bazillen, davon

Normale Bazillen	58 %	
Prägranulierte Bazillen	17 %	42 %
Granulierte Bazillen	25 %	

Lymphdrüsen, Knochenmark und Gehirn enthalten nur äußerst spärliche Bazillen, die zur Zählung nicht ausreichen.

Leber enthält viele Bazillen, davon

Normale Bazillen	72 %	
Prägranulierte Bazillen	5 %	28 %
Granulierte Bazillen	23 %	

In dem ersten dieser beiden Versuche ist also eine Steigerung der intravasalen Bakteriolyse nach vorausgehender Kochsalzinjektion gegen das Gehirn nicht eingetreten. Aber dieser Versuch nimmt überhaupt eine Sonderstellung insofern ein, als die Lunge des betreffenden Tieres nur geringgradige intravitale Bakteriolyse erkennen ließ, was in diesem Maßstabe bei keinem andern der zahlreichen daraufhin untersuchten Kaninchen wiedergefunden wurde. Ob hier nur ausnahmsweise wiederkehrende individuelle Verhältnisse oder besondere Störungen der intravitalen Bakteriolyse im Blut und in den Organen vorlagen, ist zunächst nicht zu entscheiden. Der vorliegende Versuch ist daher für die aufgeworfene Frage nicht verwertbar.

Dagegen zeigt der zweite Versuch die Steigerung der intravasalen Bakteriolyse nach der vorausgegangenen, hirnwärts gerichteten Kochsalzinjektion in ganz hervorragendem Grade, während das bakteriolytische Verhalten der übrigen Organe keine bemerkenswerte Änderung gegen das gewöhnliche Verhalten erkennen läßt.

Es wird also die Frage der Steigerung der intravasalen Bakteriolyse nach vorausgehender, hirnwärts gerichteter Kochsalzinjektion und die damit im Zusammenhange stehende Frage der Steigerung der bakteriolytischen Bedingungen im strömenden Blut unter dem Einflusse der Salzinjektion gegen das Gehirn vorläufig noch als eine offene bezeichnet werden müssen. Eine solche Steigerung kann auch auf diese Weise wohl zu stande kommen, indessen scheinen die Verhältnisse hier doch etwas anders als bei der Lunge zu liegen, worauf bei einer andern Gelegenheit zurückzukommen sein wird.

VIII. Kapitel.

Schlußbemerkungen.

Will man nun in kurzen Zügen die Ergebnisse der vorausgehenden Untersuchungen ziehen, soweit dies gegenwärtig bereits tunlich erscheint, so wird man vor allem zu betonen haben, daß dieselben sich ausschließlich auf die Bakteriolyse des Milzbrandbazillus im extravasalen Serum sowie auf die intravitale Bakteriolyse des gleichen Mikroorganismus im Kaninchenkörper bei einer bestimmten Zufuhr derselben in das Blut des Tieres beschränken müssen. Jede Verallgemeinerung muß hier auf das ängstlichste vermieden werden, denn es darf wohl heute bereits als sicherstehend angesehen werden, daß die bakteriziden Verhältnisse sich je nach Tier- und Mikrobenart sowie auch nach der Art der Infektion sehr wechselnd gestalten können. So darf es wohl auf Grund der anderweitig bekannten Erfahrung als höchst wahrscheinlich angesprochen werden, daß die bakteriziden Verhältnisse des Kaninchenorganismus beispielsweise gegen den Typhus- oder Colibazillus in ganz anderer Weise zur Geltung kommen als gegen den Milzbrandbazillus. Allerdings muß bei dieser Gelegenheit gleich darauf aufmerksam gemacht werden, daß es wohl nicht möglich sein wird, die in dieser Beziehung für den Milzbrandbazillus hier angewendeten Methoden auch für die beiden erstgenannten Mikroben verwenden zu können.

Nachdem nun im I. Teile dieser Untersuchung die Granulabildung der Milzbrandbazillen als ein sicheres Kennzeichen der

Komplementwirkung im extravasalen Serum erkannt wurde, darf wohl der Nachweis des unter gewissen Verhältnissen so niedrigen Standes der intravasalen Bakteriolyse im strömenden Blute gegenüber dem extravasalen Serum als ein wichtiges Resultat der die intravasale und intravitale Bakteriolyse betreffenden Beobachtungen (II. Teil) angesprochen werden.

Steht nun einesteils fest, daß im extravasalen Kaninchenserum Komplement und Immunkörper für die Bakteriolyse des Milzbrandbazillus zur Hervorbringung intensiver Wirkungen vorhanden ist, so wird man den geringen Stand der intravasalen Bakteriolyse entweder auf den Mangel des einen oder beider Komponenten im strömenden Blut oder auf solche Bedingungen daselbst und im lebenden Organismus überhaupt zurückführen dürfen, welche die Wirksamkeit der zur Bakteriolyse nötigen Faktoren beeinträchtigen oder behindern.

Mit diesem letzteren Hinweise nähern wir uns der Auffassung von Bail und Pettersson, welche glauben, daß im lebenden Organismus des Kaninchens durch die Organzellen eine Bindung des betreffenden Immunkörpers für Milzbrandbazillen stattfindet, so daß intravital infolge Fehlens des einen Teiles der zur Bakteriolyse nötigen Komponenten eine bakterizide Wirkung zum mindesten im Bereiche der Organzellen, also nach ihrer Auffassung vornehmlich im Kapillarblute, nicht stattfinden kann. In analoger Weise hat dann Hoke bei überlebenden Organzellen des Kaninchens eine Bindung des Komplementes für Typhus, Coli und Staphylokokken nachzuweisen und eine mangelnde intravitale Bakterizidie auf das Fehlen dieses Teiles der bakteriziden Komponenten zurückzuführen versucht.

Ist nun der niedere Stand der intravasalen Bakteriolyse am lebenden Kaninchen auf diese soeben angeführten Verhältnisse zurückzuführen? Ich glaube nicht, daß es möglich ist, die gefundenen Resultate mit einer solchen Annahme in Einklang zu bringen. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß ein geringer Grad der Bakteriolyse bei jedem Tier im strömenden Blut und eine mehr weniger hochgradige Bakteriolyse in den inneren Organen auch bei jener Art der Bakterienzufuhr zum Blute (periphere Injektion durch die Cruralarterie) nach-

zuweisen ist, welche den niederen Stand der intravasalen Bakteriolyse bisher am deutlichsten und am sichersten erkennen läßt. Diese Bakteriolyse kann in gewissen Organen (Lungen, Gehirn) sehr hohe Werte erreichen, diese sowohl als auch die niederen Werte, die man im strömenden Blut und in andern inneren Organen vorfindet, können nicht ausschließlich auf Versuchsfehler bezogen werden, mit denen, wie bereits erwähnt wurde, immerhin gerechnet werden muß. Es kommt mithin intravasale und intravitale Bakteriolyse im strömenden Blute sowohl als auch in den inneren Organen vor, die zur Bakteriolyse notwendigen Faktoren müssen daher auch im lebenden Tiere, im strömenden Blut im geringeren Grad als in den Organen selbst, in Wirksamkeit treten können. Ob diese im normalen und eben erst infizierten Tier in Wirksamkeit tretenden Faktoren andere (besondere Schutzstoffe von Hoke) als die bakteriolytischen Faktoren des Normalserums sind, entzieht sich wohl bisher einer gesicherten Entscheidung. Dagegen muß auf die morphologische Übereinstimmung der unter beiden Verhältnissen an den Milzbrandbazillen eintretenden bakteriolytischen Erscheinungen immerhin ein wesentlicher Nachdruck gelegt werden, die zu Gunsten der Identität der dabei der Hauptsache nach in Betracht kommenden Verhältnisse gedeutet werden kann.

Es ist nun eine Frage für sich, ob die eben erwähnten bakteriolytischen Faktoren des strömenden Blutes nicht erst durch die Versuchsbedingungen geschaffen werden, mithin, streng genommen, nicht als solche daselbst präexistieren, eine Frage, die im vorausgehenden bereits berührt wurde.

Aber selbst wenn man diese Frage bereits im Sinn einer Präexistenz dieser Faktoren für erwiesen ansehen wollte, was sie tatsächlich noch nicht ist, so wäre immer noch die Frage aufzuwerfen, weshalb nicht auch dann die intravitale Bakteriolyse vollständig ausbleibt, da ja auch unter diesen Verhältnissen nach Bail und Pettersson eine intravitale Bindung einer bakteriolytischen Komponente (beim Milzbrandbazillus speziell des Immunkörpers) an die Organzellen eintreten müßte.

Wollte man aber die geringgradige Bakteriolyse im strömenden Blut als den Ausdruck eines der intravitalen Bindung an

die Organzellen entgangenen geringen und daher wirksamen Teiles der bakteriolytischen Faktoren ansprechen, was ja immerhin erst zu beweisen wäre, so könnte mit der obigen Auffassung die so regelmäßig eintretende hochgradige Bakteriolyse in gewissen inneren Organen (Lunge, Gehirn) sowie die unter gewissen Bedingungen verhältnismäßig so leicht zu erzielende intravasale Steigerung der Bakteriolyse im strömenden Blut und die Versuche mit den präparierten Milzbrandbazillen noch immer nicht ohne weitere Hilfshypothesen in Einklang gebracht werden.

Die mitgeteilten Versuchsergebnisse dürften wohl am besten mit der auch schon von verschiedenen andern Seiten gemachten Annahme in Übereinstimmung gebracht werden können, daß die zur Bakteriolyse (des Milzbrandbazillus) notwendigen Faktoren in der strömenden Blutflüssigkeit (des Kaninchens) nicht oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen gelöst präexistieren, vielmehr im lebenden Tiere der Hauptsache nach als Bestandteile verschiedener zelliger Elemente (als sogenannte **Endokomplemente**[1]) vorhanden und in ihnen je nach der Zellenart und sonstigen individuellen Verhältnissen in wechselnder Menge enthalten sind, von wo sie unter entsprechenden Einflüssen, eventuell unter künstlich hervorgerufenen Bedingungen auch in die Blutflüssigkeit intravital gelangen und daselbst wirksam werden können.

Durch eine solche Auffassung wird nun allerdings die humorale Bedeutung des Blutes in der Lehre von den Infektionskrankheiten wesentlich eingeengt, aber dieselbe ist wohl heute in der anfänglich prinzipiellen Fassung Buchner's gewiß nicht mehr haltbar, da gegenwärtig ein Zweifel darüber kaum mehr aufkommen kann, daß diese beim normalen Tier und wahrscheinlich ebenso auch beim immunisierten Tier in Wirksamkeit tretenden bakteriziden Faktoren schließlich doch als Zellenabkömmlinge und Zellenbestandteile aufzufassen sind.

---

[1] Vergl. Kyes, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 38, 39. — Kyes und Sachs, ebendaselbst, 1903, Nr. 2 bis 4.

Es erscheint nicht geboten, an dieser Stelle auf die zahlreichen Literaturangaben (Metschnikoff, Bordet, Ehrlich, Turro u. a. m.) hinzuweisen, in denen eine im wesentlichen analoge Auffassung vertreten wird.

Die Frage, welche Zellen und welche Zellenbestandteile bei der Bakteriolyse des Milzbrandbazillus in Betracht kommen, ist gewiß noch nicht spruchreif. Zweifellos können hier verschiedenartige Zellen in Funktion treten und wahrscheinlich sind es auch nur ganz bestimmte Zellenbestandteile, welche bei der Bakteriolyse des Milzbrandbazillus eingreifen. Beim Kaninchen sind Lunge und Gehirn dabei in hervorragendem Grade beteiligt (vielleicht auch noch andere Organe in minder hervorragendem Grade), aber auch die zelligen Elemente des Blutes müssen, wie ja die Erfahrungen am extravasalen Blute lehren, hier in Betracht gezogen werden. Sie enthalten höchstwahrscheinlich intravital jene Bestandteile intrazellulär, können dieselben wohl auch bereits während der Zirkulation unter gewissen Bedingungen an die Blutflüssigkeit abgeben, was extravasal wohl in ganz hervorragendem Grad erfolgen dürfte. Ich kann nach den diesbezüglichen Erfahrungen, die bei einer andern Gelegenheit ausführlicher mitgeteilt werden sollen, wohl kaum daran zweifeln, daß hiebei die Erythrocyten eine wichtige Rolle spielen. Über die Anteilnahme der Leukocyten an diesem Prozesse möchte ich mich vorläufig noch des definitiven Urteiles enthalten.

Es trifft daher nach dem eben Gesagten wohl nicht den Kernpunkt der Frage, wenn man die Bakterizidie des extravasalen Kaninchenserums (gegen Milzbrandbazillen) als eine Absterbeerscheinung bezeichnet. Denn die bakteriolytischen Faktoren, welche zur Lyse der Milzbrandbazillen im Blute Veranlassung geben, können wohl nicht als ein postmortales Produkt angesprochen werden. Sie sind vielmehr intravital höchstwahrscheinlich, sei es im fertigen Zustande, sei es in Vorbereitungsstadien (nach Art der Zymogene), in zelligen Elementen enthalten, aus denen sie unter gewissen Verhältnissen bereits intravital an die Blutflüssigkeit abgegeben werden und zur Wirksamkeit gelangen können. Ein solcher Prozeß dürfte im gelassenen Blut (extravasal) in hohem Grade,

wahrscheinlich aber auch in weit geringerem Grad im strömenden Normalblute vor sich gehen, wo unter gewissen Bedingungen eine Steigerung dieser Erscheinung stattfinden kann.

Allerdings scheinen intravital gewisse Organe und daher wohl auch gewisse in ihnen enthaltene Zellen an der Bakteriolyse der Milzbrandbazillen in hervorragenderem Grad als die Blutzellen beteiligt zu sein und es liegt daher der Gedanke nahe, eine Abhängigkeit der Bakteriolyse im strömenden Blute von der bakteriolytischen Wirksamkeit gewisser innerer Organe anzunehmen. Darin kann aber ein Widerspruch der intravitalen und extravasalen Verhältnisse der Bakteriolyse (des Milzbrandbazillus) nicht gefunden werden, wenn es auch sehr naheliegend ist, daß in dieser Beziehung mancherlei Differenzen bestehen können. Keinesfalls kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen ein irgendwie beträchtlicherer Grad der Bakterizidie des zirkulierenden Blutes beim normalen Kaninchen gegen Milzbrandbazillen als erwiesen angenommen werden; die mannigfachen Schwierigkeiten, welche sich durch einfache Übertragung der am extravasalen Serum nachgewiesenen hochgradigen Bakterizidie gegen Anthrax auf die Verhältnisse des lebenden Blutes mit Beziehung auf die hochgradige Empfänglichkeit dieses Tieres gegen Milzbrand ergeben haben und die in der Literatur bereits zur Genüge besprochen sind, dürften daher tatsächlich nach dieser Richtung hin wohl gar nicht bestehen.

Allerdings besitzt auch der normale lebende Kaninchenorganismus, wie aus den vorausgehenden Untersuchungen hervorgeht, bakterizide Schutz- und Abwehrvorrichtungen gegen Milzbrandbazillen, die vornehmlich in gewissen Organen lokalisiert sein dürften, welche sich auch an der Entfernung der im strömenden Blute vorhandenen Milzbrandbazillen in ganz hervorragendem Maße beteiligen. Wie sich nun diese Vorrichtungen bei den verschiedenen Arten der Milzbrandinfektion verhalten, ob und warum sie zum Schutze des Tieres nicht ausreichen, ob sie und warum sie vielleicht an der Entfaltung ihrer Wirksamkeit gehindert sind, ob von ihnen auch eine Fernwirkung ausgelöst werden kann und noch manche andere hiehergehörige

Verhältnisse: die Beantwortung aller dieser Fragen muß diesbezüglichen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Erläuterung zu den Photogrammen.

Tafel I.

Alle Photogramme sind mit Reichert $^1/_{12}$ homog. Immers. (Apertur 1·25) und Komp. Okul. 4, Balgauszug 45 bis 50 *cm* auf Agfa-Isolarplatten bei Auerlicht (Exposition 30 bis 40 Minuten) aufgenommen. Bei sämtlichen Aufnahmen wurde ein Zettnow'sches Kupfer-Chromfilter benützt. Alle näheren Angaben finden sich im Text.

1. Anthrax (Ax) bazillen nach $^1/_4$ stündiger Einwirkung von aktivem Kaninchenserum (Kan. 995 *g*). Feinkörnige Granula. Gram.
2. und 3. Axbazillen, ebenso behandelt wie 1. Feinkörnige (vakuolisierte) Granula. Gram.
4. Axbazillen nach $^1/_4$ stündiger Einwirkung von aktivem Serum der weißen Ratte. Grobe Granula. Gram.
5. Axbazillen, ebenso behandelt wie 4. Grobe Granula, sporenähnlich. Gram.
6. Axbazillen, prägranuliert, nach Einwirkung von aktivem defibrinierten Kaninchenserum während 5 Minuten (Kan. 1810 *g*). Gram.
7. Axbazillen, prägranuliert, nach Einwirkung von aktivem Gerinnungsserum vom Kaninchen (Kan. 1770 *g*) während 5 Minuten. Gram.
8. Axbazillen, prägranuliert, nach Einwirkung von defibriniertem Kaninchenserum (Kan. 1810 *g*) während 5 Minuten. Gram.
9. Axbazillen, prägranuliert, nach Einwirkung von Gerinnungsserum (Kan. 995 *g*) während 8 Minuten. Gram.
10. Axbazillen nach Einwirkung von defibriniertem Kaninchenserum (Kan. 1770 *g*) während 35 Minuten. Nochtblau. Hüllenbildung.
11. Axbazillen nach Einwirkung von Gerinnungsserum (Kan. 1770 *g*) während 3 Stunden. Hüllenbildung und leere Schleimschichten. Nochtblau.
12. Virulente Axbazillen nach dreistündiger Einwirkung von NaCl 0·9% + 0·045% Na_2CO_3. Gram.
13. Avirulente Axbazillen nach 20 Minuten Einwirkung von NaCl 0·9% + 0·045% Na_2CO_3. Gram.
14. Axbazillen aus der Lunge eines Kaninchens 15 Minuten nach intravenöser Injektion der Bazillen. Gram. Der Untergrund völlig homogen, zellige Elemente waren gerade an dieser Stelle des Präparates nicht vorhanden. Bazillen granuliert.

15. Axbazillen granuliert aus dem Carotisblut eines Kaninchens, 18 Minuten nach Injektion der Bazillen durch die Jugularvene gegen das Herz. Gram. Im Untergrunde sind entfärbte Blutplättchen kenntlich.
16. Axbazillen normal aus dem Carotisblut eines Kaninchens, 15 Minuten nach Injektion in die Art. cruralis peripher. Gram.
17. Axbazillen normal, nach 3/4 stündiger Einwirkung von inaktiviertem Kaninchenserum (1/2 Stunde 63° C.). Gram.

Inhalt.

I. Teil.

II. Teil.

Löwit, M.: Studien zur intraversalen Bakteriologie.

15

16

17

Autot photogr.

Kunstanstalt Max Jaffé, Wien

Sitzungsberichte d. kais. Akad. d. Wiss., math.-naturw. Klasse, Bd. CXIII. Abt. I, 1904.

Neumayer V. L., Die intraperitoneale Cholerainfektion bei *Salamandra maculosa*. Ein Beitrag zur Kenntnis der Phagocytose und Immunitätsreaktion.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 309—334.

Cholerainfektion, intraperitoneale, bei *Salamandra maculosa*.
Neumayer V. L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 309—334.

Phagocytose und Immunitätsreaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis derselben.
Neumayer V. L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 309—334.

Immunitätsreaktion, ein Beitrag zur Kenntnis derselben und der Phagocytose.
Neumayer V. L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 309—334.

Salamandra maculosa, Die intraperitoneale Cholerainfektion bei —.
Neumayer V. L., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 309—334.

Löwit M., Experimentelle Studien zur intravasalen Bakteriolyse. Ein Beitrag zur Alexinfrage.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 337—533.

Bakteriolyse, Studien über extra- und intravasale Vernichtung von Milzbrandbazillen.
Löwit M., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 337—533.

Granulabildung bei Milzbrandbazillen.
Löwit M., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 337—533.

Milzbrandbazillen, Verhalten derselben bei extra- und intravaskulärer Komplement-(Alexin-)Einwirkung.
Löwit M., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904, p. 337—533.

SITZUNGSBERICHTE

DER

KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE.

CXIII. BAND. X. HEFT.

ABTEILUNG III.

ENTHÄLT DIE ABHANDLUNGEN AUS DEM GEBIETE DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN UND DER TIERE SOWIE AUS JENEM DER THEORETISCHEN MEDIZIN.



Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome

von

Dr. J. Erdheim.

Aus dem Wiener pathologisch-anatomischen Institut. Vorstand Hofrat Prof. Weichselbaum.

(Mit 1 Tafel und 41 Textfiguren.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 1. Dezember 1904.)

Disposition: Die im ersten Teile dieser Arbeit untergebrachte normale Anatomie der Hypophyse und ihrer Umgebung mußte zum Verständnisse des II. und V. Abschnittes vorausgeschickt werden. Im II. Teile soll dann über das Vorkommen von Plattenepithelhaufen in der Hypophyse gesprochen werden und im IV. über die aus denselben hervorgehenden Plattenepithelgeschwülste. Bevor wir aber zur Beschreibung der letzteren übergehen, sollen noch im III. Teile einige Erfahrungen über anderweitige Plattenepithelgeschwülste des Gehirns, nämlich über die Cholesteatome, vorausgeschickt und so der Unterschied zwischen diesen und den Plattenepithelgeschwülsten der Hypophyse demonstriert werden. Als Anhang zu unseren Hypophysentumoren werden im V. Teile einige bei denselben beobachtete trophische Störungen, namentlich die cerebrale Fettsucht zur Sprache kommen und im VI. Teile die verschiedenen Formen der Schädelusuren bei Hypophysentumoren und ihr Verhalten im Röntgenbilde.

Einleitung.

Gelegentlich meiner Untersuchungen über das Vorkommen von Fett in der Hypophyse bin ich in einem der 50 verarbeiteten Fälle auf einen ganz sonderbaren Befund gestoßen. Es handelte sich nämlich um die Hypophyse eines alten Individuums, in der ich die Gegenwart sehr zahlreicher Plattenepithelhaufen konstatieren konnte. Da dieser Fund in eine Untersuchung über Fett in der Hypophyse nicht recht hineinpaßte, entschloß ich mich, denselben in Form einer separaten, kleinen Mitteilung zu publizieren. Als dieselbe mitsamt den dazu gehörigen Abbildungen fertiggestellt war, befriedigte sie auch in dieser Form nicht, und die Publikation derselben unterblieb.

Bald darauf erschien eine Arbeit von Saxer, in der eines ähnlichen Befundes Erwähnung getan wird. Das hatte mich veranlaßt, nach dieser Richtung die Untersuchungen fortzusetzen, deren Ergebnis ich im folgenden wiederzugeben bestrebt sein werde. Bevor ich jedoch mit der systematischen Behandlung des Themas beginne, sei es mir gestattet, meinen Ausgangsfall mitzuteilen, wobei ich eine stellenweise wörtliche Wiedergabe aus jenem nicht publizierten Manuskripte folgen lasse.

Karoline K., 71 Jahre alt; Private.

Klinische Diagnose: Morbus Basedowii, Myodegeneratio cordis. Bei der am 7. Februar 1902 vorgenommenen Obduktion fand sich fettige Degeneration des Myokards, Stauungsveränderungen der inneren Organe, Struma. Die mikroskopische Untersuchung der Schilddrüse ist bereits in der oben erwähnten Arbeit [Erdheim (1)] wiedergegeben. Hier interessiert uns vor allem der Hypophysenbefund.

Die Hypophyse wurde samt der duralen Auskleidung des Türkensattels herausgenommen. Sie ist von normaler Größe und Form und trägt einen kurzen Stumpf des Hypophysenstieles. An der oberen Fläche der Hypophyse wölbt sich genau in der Medianebene eine kurze Strecke vor dem Stielansatze eine 4 *mm* große Cyste vor, die mit ihrer unteren Hälfte im Hypophysenvorderlappen steckt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde aus der Hypophyse in sagittaler Richtung die mediane Partie mit dem Stiel und der uneröffneten Cyste herausgeschnitten, in Müller-Formol fixiert und in eine komplette Serie zerlegt.

Bei schwacher Vergrößerung sieht man zunächst die Hypophyse von einer Bindegewebskapsel umgeben (Fig. 1, *K*), die zugleich den Duraüberzug der Sella turcica bildet. Der drüsige Vorderlappen (Fig. 1, *V. L.*) ist etwa dreimal so groß als der Hinterlappen. Zwischen beiden liegt, wie gewöhnlich, eine Reihe von cystischen Hohlräumen, die mit einschichtigem kubischen Epithel ausgekleidet sind und eine (in der Härtungsflüssigkeit) geschrumpfte, kolloide Substanz enthalten. Der Hinterlappen zeigt den gewöhnlichen Bau und setzt sich nach oben in den Hypophysenstiel fort.

Der Hypophysenvorderlappen besteht aus soliden Zellsträngen und Haufen und das zwischen ihnen liegende Bindegewebe ist vermehrt, wie das im Greisenalter häufig der Fall ist. Besonders stark entwickelt findet sich das Bindegewebe in jenen, zahlreiche und große Gefäße führenden zwei Bündeln *(G)*, die den Vorderlappen beiderseits symmetrisch durchziehen. Die sehr zahlreichen Gefäße des Vorderlappens sind mit Blut stark gefüllt, was in der allgemeinen Stauung seinen Grund hat. Die die Stränge zusammensetzenden Drüsenzellen zeigen ein normales, dem Alter entsprechendes Verhalten. Kleine kolloidführende Follikel sind in mäßiger Anzahl vorhanden und gleichmäßig über den Vorderlappen verteilt. In ganz typischer Weise setzt sich das Vorderlappengewebe auf den Stiel hinauf fort *(F)*, dessen vordere Fläche bedeckend und sich immer mehr verschmälernd.

Die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnte, 4 *mm* große Cyste (Fig. 1, *C*) entspricht nicht jenen, die sich typischerweise zwischen Vorder- und Hinterlappen finden, da sie viel weiter nach vorne liegt. Sie ist mit einem einschichtigen

platten-kubischen Epithel ausgekleidet, welches stellenweise deutliche Flimmern trägt. Der Inhalt ist ein teils homogenes, teils körnig geronnenes Kolloid. Die Deutung dieser Cyste wird in einem späteren Abschnitte zur Sprache kommen.

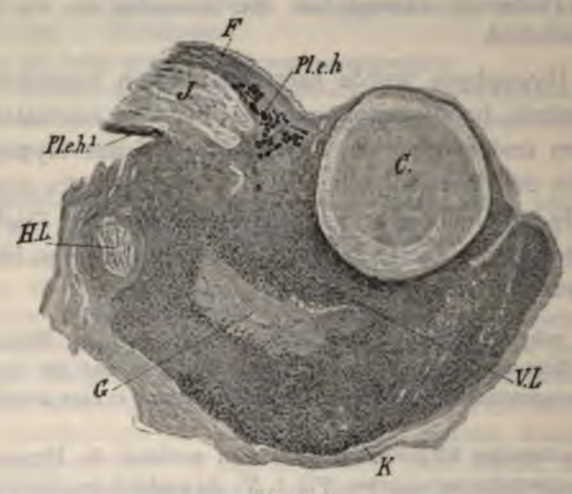


Fig. 1.[1]

Dort, wo der Stiel (Fig. 1, *J. F.*) in den Hypophysenvorderlappen übergeht, fallen zahlreiche Zellnester auf, die sich zwar schon bei schwacher Vergrößerung von den gewöhnlichen Drüsenzellenhaufen unterscheiden, aber wie diese im Stroma des Vorderlappens untergebracht sind.

Die Zahl dieser auffallenden Zellnester (Fig. 1, *Pl. e. h.*) ist in den verschiedenen Schnitten eine verschiedene. Sie fehlen in keinem Schnitte der Serie vollkommen und in manchem sind ihrer über 60 zu zählen, darunter 30 größere und über 30 kleinere. Die kleinsten sind bloß aus 4 bis 7 Zellen zusammengesetzt (Fig. 2, *b*). Ihre Form ist eine recht mannigfaltige (Fig. 2). Es gibt kugelige, polygonale, längliche und verzweigte Zellnester.

Betrachten wir ein beliebiges solches Zellnest bei starker Vergrößerung, so finden wir, daß dasselbe gegen das umgebende Bindegewebe sehr scharf abgegrenzt ist und die

[1] Die Erklärung dieser und der folgenden Textfiguren findet sich am Schlusse der Arbeit auf Seite 723—726.

dasselbe zusammensetzenden Zellen in folgender Weise angeordnet sind (Fig. 2 *a*). In der Peripherie liegen kleine, wie plattgedrückte, protoplasmaarme Epithelzellen mit kleinen, vielgestaltigen und dunklen Kernen. Die Grenzen zwischen den einzelnen Zellen sind entweder undeutlich oder gar nicht zu sehen. Gegen das Zentrum des Haufens werden die Zellen allmählich größer, protoplasmareich, und auch die Kerne werden größer, färben sich weniger intensiv. Die Zellgrenzen werden sehr deutlich und begrenzen helle, parallelrandige



Fig. 2.

Zwischenräume, die von feinen, die Zellen verbindenden Fasern quer überbrückt sind. Andeutungsweise läßt sich in manchen Haufen eine konzentrisch geschichtete Lagerung der Epithelzellen wahrnehmen.

Es ist klar, daß die in Rede stehenden epithelialen Zellkomplexe aus einem typischen geschichteten Pflasterepithel bestehen, von welchem jedoch nur die (durch Druck abgeplattete) Basalzellenlage und das Stratum spinosum vertreten ist. Nirgends in der Serie fanden sich Keratohyalinkörnchen oder Hornschuppen, nirgends Haarfollikel, Talg- oder Schweißdrüsen.

Der geschilderte Aufbau ist in den meisten der Pflasterepithelhaufen zu sehen (Fig. 2). Die vorkommenden Abweichungen von diesem Typus sind folgende.

Die ganz kleinen Zellhaufen *(b)* bestehen ausschließlich aus Basalzellen. Es kam in ihnen nicht zur Ausbildung eines Stratum spinosum. Solche Zellkomplexe nehmen meist die Form schmaler, verzweigter Stränge an *(c)*, die meist bloß aus zwei Zellenreihen bestehen, nämlich den beiden einschichtigen Basalzellenlagen.

Es kann ferner ein besonders großer Pflasterepithelhaufen, der im Zentrum der ganzen Gruppe liegt *(d)*, radiäre Fortsätze entsenden *(e—f)*, welche sich ganz besonders dadurch auszeichnen, daß ihre Basalzellen nicht komprimiert und plattgedrückt, sondern hochzylindrisch sind (bei *e*). Sie bilden dann eine scharf ausgeprägte einschichtige Lage schmaler und hoher Zellen mit länglichen, auffallend dunklen Kernen, während die im Zentrum des Fortsatzes liegenden Zellen ein dem Stratum spinosum entsprechendes Verhalten zeigen *(e)*. In den aus den Plattenepithelhaufen hervorgehenden Geschwülsten werden wir diesen, durch ein hochzylindrisches Basalzellenlager ausgezeichneten Epithelsträngen wieder begegnen.

In einigen wenigen Plattenepithelhaufen fanden sich ferner vereinzelte Hypophysenzellen eingestreut *(g)*. Dabei handelte es sich stets um die sogenannten Hauptzellen (= chromophobe Zellen). Ihr fast nicht gefärbtes, aus feinsten Bröckelchen bestehendes Protoplasma, sowie ihr kleiner, runder, dunkler Kern erleichtert die Unterscheidung derselben von dem Pflasterepithel. Auch ist hiebei der Vergleich mit gleich aussehenden Hypophysenzellhaufen in der nächsten Nachbarschaft von Nutzen. Die in den Plattenepithelhaufen eingestreuten Hypophysenzellen nehmen gewöhnlich seine Peripherie ein und verdrängen die Basalzellen gegen das Zentrum des Haufens *(g)*. Zwischen Hypophysenzellen und Plattenepithelzellen ist kein Bindegewebe nachweisbar. Dieses umgibt vielmehr beiderlei Zellen mit einer gemeinschaftlichen Hülle.

Alle Plattenepithelhaufen dieses Falles sind solid. In keinem kam es zur Bildung eines Lumens. Doch sind die im Zentrum

der größten Haufen liegenden großen, wie gequollenen Zellen als das Vorstadium einer Lumenbildung anzusehen, wie wir das in einer späteren, ebenfalls von einer Greisin stammenden Hypophyse zu sehen Gelegenheit hatten. Der Vorgang ist dabei der, daß die zentralsten Zellen sich mehr und mehr vergrößern, hydropischen Charakter annehmen, schließlich verschwinden unter Hinterlassung einer lumenartigen, zentralen Flüssigkeitsansammlung (Fig. 2 *h*). So kommt es zur Bildung einer kleinen Cyste, deren Wand von einem niederen, komprimierten, geschichteten Pflasterepithel ausgekleidet ist. Auch dieses Vorkommnis erscheint mit Rücksicht auf die später zu besprechenden Tumoren, in denen sich ähnliche Bilder, nur im großen, wiederfinden, besonders betonenswert.

Nachträglich sei noch hinzugefügt, daß außer im Hypophysenvorderlappen und seiner Fortsetzung auf den Stiel sich auch noch auf der hinteren Stielfläche Plattenepithelhaufen fanden, die langausgezogene Formen aufweisen (Fig. 1, *Pl. e. h.*[1]).

Da in den zahlreichen Arbeiten, welche sich mit der systematischen Durchforschung der Hypophyse befassen, nirgends des Vorkommens von Plattenepithelhaufen in derselben Erwähnung getan wird [Saint Remy, Schönemann, de Coulon, Benda (2, 3), Thom], trotzdem einzelne Autoren 40, 60 und mehr Hypophysen für ihre Arbeit verwendet hatten, da ferner auch ich unter 50 Hypophysen nur in dieser einen Plattenepithelhaufen fand, mußte ich diesen Fund als eine große Rarität ansehen, eine Meinung, die sich im Laufe der späteren Untersuchung als falsch erwies.

Trotz der vermeintlichen Seltenheit war aber das Vorkommen von Plattenepithelhaufen in der Hypophyse leicht erklärlich, da etwas ganz Analoges in der Schilddrüse eine längst bekannte Tatsache ist. Es finden sich nämlich in der Schilddrüse und auf dem Wege ihres Descensus aus verschiedenen Epithelarten (darunter auch Plattenepithel) bestehende Reste des Ductus thyreoglossus. [Ausführlicher in der seinerzeitigen diesbezüglichen Veröffentlichung (Erdheim 2).]

Etwas Gleiches muß nun auch in der Hypophyse möglich sein, die ja aus dem Mundektoderm hervorgeht. Bloß die Lokalisation der Plattenepithelhaufen im Stiel und der oberen Fläche der Hypophyse wollte zunächst zu dieser Annahme nicht stimmen, da (nach der Analogie mit der Schilddrüse) die Plattenepithelhaufen gerade an der unteren, gegen die Mundhöhle stehenden Fläche der Hypophyse zu erwarten gewesen wären. Doch auch dieser, zunächst dunkle Punkt fand im Laufe der späteren Untersuchung eine vollkommen befriedigende Erklärung (s. u.)

Es ging somit unsere Meinung dahin, daß die Plattenepithelhaufen der Hypophyse aus dem Mundektoderm stammen und bei der Wanderung der Hypophyse gegen die Schädelhöhle dorthin mit versprengt wurden.

In diesem Stadium der Untersuchung erschien nun die oben erwähnte Arbeit von Saxer. In derselben findet sich die Mitteilung einer epithelialen Geschwulst des Infundibulum, die sich mikroskopisch aus geschichtetem Pflasterepithel bestehend herausstellte. (Von diesem Tumor wird noch weiter unten ausführlich die Rede sein.) Um sich über das normale Verhalten des Infundibulum, aus dem der Tumor hervorgegangen war, zu orientieren, fertigte Saxer mediane Sagittalschnitte durch die Hypophyse, den Trichter und den Boden des dritten Ventrikels an (herrührend von einem an Phthise verstorbenen Manne in mittleren Jahren).

Saxer hatte, wie er mitteilt, nur den einen Fall in dieser Weise untersucht und hiebei folgendes gefunden. Zunächst erstreckte sich das Drüsengewebe der Hypophyse an der vorderen Fläche des Stieles bis hinauf zum Boden des dritten Ventrikels, eine Tatsache, die schon seit langem bekannt ist. Hoch oben am Stiel, so wie auch weiter nach der Hypophyse zu sah er im Drüsengewebe neben Zellhaufen, die aus gewöhnlichen Hypophysenzellen bestanden, auch solche, die sich auffallend von diesen unterschieden und »einigermaßen an das Aussehen im Bindegewebe steckender Krebszapfen von epidermoidaler Beschaffenheit« erinnerten. Dieselben waren »manchmal geradezu konzentrisch geschichtet« und bestanden aus »platten Häutchen und schuppenartigen Elementen«. Mitten in

den solcherart geschilderten Zellhaufen fand er auch Zellen mit hellem, sich nicht färbenden Protoplasma, die den daneben liegenden Hypophysenzellen vollkommen glichen.

Aus diesen Ausführungen ist zu ersehen, daß der Befund Saxer's in mehreren wesentlichen Punkten mit den meinigen übereinstimmt. Nur in der Lokalisation der Plattenepithelhaufen besteht ein, wie wir unten sehen werden, ganz unwesentlicher Unterschied. Wichtig ist, daß Saxer keine Intercellularbrücken in den fraglichen Zellhaufen sah und darum nur so viel von ihnen sagen konnte, daß sie an einen Plattenepithelkrebs »erinnern«, nicht aber, daß es sich tatsächlich um Plattenepithelzellen handle.

Saxer's Deutung des Befundes ist jedoch völlig abweichend von der unsrigen. Trotzdem die fraglichen, an Plattenepithel erinnernden Zellhaufen gegenüber den Hypophysenzellen ein »sehr verschiedenes Aussehen« darboten, scheint ihm das »unmittelbare Nebeneinander (beider Zellarten) in derselben Formation schon entscheidend für die Identität (beider) zu sprechen«.

»Beide Zellen sind identisch in der Weise vielleicht, daß sie verschiedene Funktionsstadien des (Hypophysen-) Epithels vorstellen.«

Diese Deutung erscheint schon von vorneherein unwahrscheinlich. Gerade die verschiedenen Sekretionsstadien der Hypophysenzelle sind sehr genau studiert worden [Saint Remy, Benda (2, 3), Thom]; dabei wurden mehrere Typen der Erscheinungsform der Zelle bis ins feinste Detail beschrieben, aber niemand sah noch, daß Hypophysenzellen in irgend einem Stadium der Sekretion an ein Pflasterepithel erinnern könnten. Hätte Saxer Intercellularbrücken in seinem epidermisähnlichen Zellhaufen gesehen, er wäre nie auf die Idee gekommen, daß es sich um Hypophysenzellen handeln könne. Warum sollten sich solche Bilder gerade allein am Stiel finden und nicht viel eher an der Hauptfundstätte aller Sekretionsstadien, nämlich im Vorderlappen des Hypophysenkörpers selbst?

Wir blieben somit bei der ursprünglichen Meinung, daß es sich in unserem und gewiß auch in Saxer's Fall um

echtes geschichtetes Pflasterepithel handle und daß diese Zellen nicht identisch sind mit den Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens, sondern vielmehr ein demselben vollkommen fremdes Element darstellen.

Gleichwohl erschien uns Saxer's Befund wichtig. Denn er zeigte im Vereine mit unserem eigenen, daß das Vorkommen von geschichtetem Pflasterepithel in der Hypophyse keine so große Seltenheit sei und veranlaßte mich, dieser Frage nachzugehen.

Da fand ich zunächst eine ältere Angabe, von Luschka (1860) herrührend, welche zeigt, das Saxer keineswegs der erste war, der in der Hypophyse Pflasterepithelzellen sah. Luschka sagt hierüber wörtlich folgendes: »An der Außenseite des Hypophysenparenchyms, da, wo diese an seine nächste, membranöse Hülle anstößt, finden sich bald sparsamer, bald reicher, große, polygonale, den Zellen der Mundschleimhaut zum Verwechseln ähnliche Plättchen, welche fein granuliert und mit scharf ausgeprägten Kernen versehen sind«. Wenn wir in den Vergleich mit dem Mundhöhlenepithel den Versuch einer histogenetischen Deutung der »polygonalen Plättchen« in der Hypophyse erblicken wollten, so müßte man sagen, Luschka sei dem richtigen Verständnis seines Befundes viel näher gekommen als Saxer.

Im folgenden Abschnitt soll davon die Rede sein, welchen Weg wir zur Klärung des ganzen Sachverhaltes eingeschlagen haben und zu welchen Resultaten die Untersuchung geführt hat.

I. Zur normalen Anatomie der Hypophyse und ihrer Umgebung.

Bevor wir auf das Vorkommen und die Verteilung von Plattenepithelinseln in der Hypophyse eingehen, müssen wir einiges über die normale Anatomie und Histologie der Hypophyse und ihrer nächsten Umgebung vorausschicken, was nicht nur zum besseren Verständnisse der uns hier speziell interessierenden Details und der später zu beschreibenden Geschwülste dieser Gegend beitragen soll, sondern uns auch aus dem Grunde am Platze zu sein scheint, weil wir nirgends

diese Gegend in eingehender und zusammenfassender Weise behandelt fanden und wir auch dem bereits Bekannten einiges Neues ergänzend hinzufügen können.

Material: Es wurden zunächst 22 Hypophysen in Serien zerlegt. Davon betraf ein Fall einen 18 *cm* langen Fötus, sechs Fälle stammten von Neugeborenen (mehr oder weniger ausgetragenen Früchten), dreizehn von Erwachsenen (16 bis 86 Jahre), ferner je eine Hypophyse von Hund und Katze. Bei den Neugeborenen und Erwachsenen und den beiden Tieren ist in der Weise vorgegangen worden, daß das Gehirn im Zusammenhang mit der Hypophyse dem Kadaver entnommen wurde, nach erfolgter Formal-Fixation und Alkoholhärtung wurde ein Gewebsblock, bestehend aus der Hypophyse, dem Stiel, dem Boden der dritten Kammer und dem Chiasma ausgeschnitten, in Paraffin eingebettet und in komplette Serien zu 12 bis 15 μ zerlegt. Die Schnittrichtung war hiebei eine sagittale, nur bei einem Erwachsenen und einem Neugeborenen eine horizontale. Das Präparat vom 18 *cm* langen Fötus bestand aus dem Boden der dritten Kammer, Chiasma, Infundibulum, Hypophyse, Keilbeinkörper und Schleimhaut des Rachendaches; die Schnittrichtung der Serie war eine frontale.

Überdies wurden teils Serien-, teils Einzelschnitte von verschiedenen Kombinationen hergestellt: Hypophyse mit Stiel, Hypophyse samt Sella, Hypophyse samt Sella und Rachendachschleimhaut, Keilbeinkörper und Rachenschleimhaut, endlich zahlreiche Einzelschnitte durch die Hypophyse und native Präparate der Arachnoidea von verschiedenen Stellen der Hirnbasis und Konvexität.

Es kann als bekannt vorausgesetzt werden, daß die Hypophyse aus zwei Anteilen oder Lappen besteht, von denen der vordere (Fig I,[1] *V. L.*) epithelialer (drüsiger) Natur ist und aus dem Ektoderm der primitiven Mundbucht stammt, der hintere *(H. L.)* einen Bestandteil des Gehirns darstellt, mit dem er vermittels des Hypophysenstieles (Trichter, Infundibulum *I*) zusammenhängt. Fertigt man einen Sagittalschnitt durch die Hypophyse samt Schädelbasis eines Neugeborenen an, so sieht man, daß der Vorderlappen vorne unten, der Hinterlappen hinten oben liegt, ähnlich wie das bei manchen Tieren zu finden ist.

Die Form der Hypophyse ist meist walzenförmig, wobei der quere Durchmesser der längste ist; nur selten findet man (wie schon Wenzel betont und wir bestätigen können) eine Hypophyse, deren sagittaler Durchmesser der größte ist. Bei älteren Individuen sahen wir an beiden seitlichen Polen der Hypophyse, und zwar etwas mehr nach hinten je einen planen oder leicht konvexen Eindruck, von den rigiden inneren Karotiden herrührend.

Die Bindegewebskapsel der Hypophyse ist derart innig mit der Duraauskleidung der Sella turcica verwachsen, daß die Herausnahme der Hypophyse am besten gelingt, wenn man die Dura mitnimmt. Luschka nimmt eine

[1] Die Tafelfiguren sind zum Unterschiede von den Textfiguren mit römischen Zahlen bezeichnet.

scharfe Trennung zwischen Dura und eigentlicher Hypophysenkapsel vor, welch letztere eine Fortsetzung der Gefäßhaut sei und auch das den Vorder- vom Hinterlappen trennende Bindegewebseptum beistelle.

Henle rechnet jedoch die Hypophysenkapsel nicht zur Pia. Wir konnten eine solche Trennung der Bindegewebskapsel der Hypophyse in zwei Schichten nicht wahrnehmen. In ihr verlaufen, namentlich unter der Hypophyse, sehr große venöse Räume, welche zwischen den beiden Sinus cavernosi Verbindungen herstellen und Sinus intracavernosus inferior genannt werden (Key und Retzius).

Dort, wo die Dura der Schädelbasis den Rand der Sella erreicht, spaltet sie sich in zwei Blätter (Tafel, Fig. I. II, *D*), von denen das eine (D_1) zur Auskleidung der Sella in die Tiefe dringt, das andere (D_2) die obere Fläche der Hypophyse bekleidet, auf diese Weise auch die Sella nach oben abschließt und Diaphragma sellae (Henle) genannt wird. Dasselbe besitzt für den zur Hypophyse hinziehenden Trichter eine Öffnung, deren Ränder innig an die Pia des Trichters angewachsen sind.

Der Bindegewebsüberzug des Trichters wird übereinstimmend als Fortsetzung der Pia von der Hirnbasis her aufgefaßt (Luschka, Henle).

Boyce und Beadles sahen in einigen Fällen in der Bindegewebskapsel des Hinterlappens Fettzellen eingelagert. Auch wir hatten Gelegenheit in fünf Fällen Erwachsener kleinere Fettgewebsansammlungen zu sehen. Über ihre Lokalisation wäre folgendes zu sagen. Der Vorderlappen besitzt an seiner hinteren Fläche eine Grube, in die der Hinterlappen genau eingepaßt ist; da aber jeder der beiden Lappen für sich eine im ganzen abgerundete äußere Form besitzt, so markiert sich schon von außen die Grenze zwischen beiden in Form einer Furche. In dieser nun fanden sich, namentlich zu beiden Seiten, Fettgewebsansammlungen, deren Erstreckung die Tendenz zu zeigen scheint, den leeren Raum auszufüllen. Dieser Befund des Fettgewebes interessiert uns namentlich aus dem Grunde, weil Weichselbaum vor längerer Zeit den (bisher einzigen) Fall von Lipom an Stelle des Hypophysenhinterlappens bei erhaltenem Vorderlappen als zufälligen Sektionsbefund bei einem an Typhus verstorbenen Individuum beschrieben hat.

Über das Verhalten der Arachnoidea in der Gegend der Hypophyse liegen folgende Angaben vor. Luschka sah nach außen von der Pia des Infundibulum sich immer auch Bestandteile der Arachnoidea anschließen, die am Anfang des Trichters ausnehmend dünn und zerreißlich ist. Key und Retzius fanden, daß dem Hypophysenstiele eine Arachnoidealscheide mit Sub-

arachnoidealgewebe folge und sich unter dem Diaphragma sellae an der oberen Fläche der Hypophyse ausbreite. Zu diesem Resultate kamen sie durch Injektion der Subarachnoidealräume mit einer erstarrenden Farbmasse, wobei letztere nicht nur den Hypophysenstiel, mit einem dichten Mantel umgab, sondern auch die obere Fläche der Hypophyse bedeckte. Es liegt somit zwischen Diaphragma sellae und oberer Hypophysenfläche ein kleiner Subarachnoidealraum, eine Zisterne, die ein Derivat der Arachnoidea darstellt. Nur die obere Fläche der Hypophyse besitzt eine Zisterne, denn im weiteren Verlaufe verwächst die Arachnoidea mit der Hypophysenkapsel, so daß ein Subarachnoidealraum fehlt. Eine dieser konforme Darstellung der Verhältnisse gab in letzter Zeit M. B. Schmidt.

Es wird am einfachsten sein, unsere diesbezüglichen Befunde an der Hand von Abbildungen zu erläutern. In Fig. I (von einem Neugeborenen herrührend) sieht man, wie die Arachnoidea *(A_1)* mit einem stark entwickelten Subarachnoidealgewebe *(S. A.)* das Chiasma *(Ch)* einhüllt, dann nach unten vor das Infundibulum *(I)* herabsteigt und, ohne die Hypophyse zu erreichen, nach oben zurückkehrt, um an der vorderen Fläche des Infundibulum in der Mitte seiner Höhe zu inserieren *(a)*. Dadurch entsteht eine vor dem Infundibulum herabhängende, schürzenartige Arachnoidealfalte *(b)*, deren unterstes Ende in vivo wohl im Winkel x lag.

Zur letzteren Annahme sind wir um so eher berechtigt, als der Raum x ein Subduralraum ist, der bekanntlich überall durch Anlagerung der Arachnoidea an die Dura bloß einen minimalen Spalt darstellt. Die hinter dem Infundibulum liegende Arachnoidea *(A_2)* inseriert an der hinteren Fläche des Infundibulum ein Stück weit oberhalb seines Eintrittes in die Hypophyse *(c)*. Es ist somit klar, daß das Infundibulum von der Hirnbasis herkommend bis zur Linie $a—c$ eine Arachnoidealscheide besitzt, in der Mitte seiner Länge jedoch (bei $a—c$) den Subarachnoidealraum verläßt, so daß seine untere Hälfte (von $a—c$ bis zum Eintritt in die Hypophyse) im Subduralraum liegt. Bei einer in der gleichen Weise untersuchten Hypophyse vom Hund fanden wir das Verhalten der Arachnoidea mit dem eben beschriebenen vollkommen übereinstimmend.

Denken wir uns die Subarachnoidealräume mit einer Masse injiziert, dabei, wie natürlich, die Arachnoidea dem duralen Diaphragma sellae angelagert, so würde die Masse einen dicken Mantel um das Infundibulum bilden, der demselben scheinbar in toto unmittelbar anliegen und sich unten mit dem Dia-

phragma sellae begrenzen würde. De facto läge die Masse nur im Bereiche der oberen Hälfte dem Infundibulum unmittelbar an, während zwischen der unteren Infundibularhälfte und dem Diaphragma sellae einerseits und der Injektionsmasse anderseits der trennende subdurale Spaltraum läge. Ein Eindringen der Masse unter das Diaphragma sellae wäre aber keinesfalls möglich.

Bei eitriger Basilarmeningitis, wo die Subarachnoidealräume auf natürlichem Wege mit Eiter sozusagen »injiziert« sind, sehen wir auch dementsprechend sehr häufig (nicht immer, s. u.), wie das Infundibulum aus der die ganze Basis bedeckenden Eitermasse plötzlich mit einem scharfen Rande, der Ansatzstelle der Arachnoidea emportaucht.

Verfolgen wir das Verhalten der Arachnoidea an einer Querschnittserie von einem Erwachsenen (Fig. VII), so sehen wir hoch oben (1 bis 6) für das Chiasma *(Ch)* und das Infundibulum *(I)* zunächst eine gemeinsame Hülle von Arachnoidea *(A)* und Subarachnoidealgewebe *(S. A.)*. In der Mitte der Länge des Infundibulum (7) beginnt sich die Arachnoidea in der Weise zu teilen, daß sowohl das Chiasma, als auch das Infundibulum eine eigene Arachnoidealscheide erhalten. Diese Teilung ist nach mannigfacher Faltenbildung in 8 nahezu, in 9 tatsächlich vollendet. Zugleich legt sich die Arachnoidea immer enger ans Infundibulum, der Subarachnoidealraum wird immer enger (*S. A.* in 9) und endlich verschwindet die Arachnoidea vollkommen (10) und das Infundibulum zieht nackt durch den Subduralraum zur Hypophyse. Es bestehen somit dieselben Verhältnisse, wie in Fig. I, nur mit einer unwesentlichen Modifikation, in der unmittelbaren Insertion der Arachnoidea am Infundibulum.

Nachdem wir diese beiden Fälle etwas eingehender behandelt haben, wird es genügen, kurz auf die weiteren Figuren hinzuweisen, zu deren leichterem Verständnis eine übereinstimmende Buchstabenbezeichnung gewählt wurde.

In Fig. III sehen wir ebenfalls, wie der Hypophysenstiel die Arachnoidea durchbohrt, allerdings an einer der Hypophyse näher gelegenen Stelle.

In Fig. II erfolgt diese Durchbohrung (namentlich vorn) an der Grenze zwischen Hypophysenstiel und Hypophysenkörper.

In Fig. V inseriert die Arachnoidea mitten an der oberen Fläche des Hypophysenkörpers selbst. Die Stelle, wo das Diaphragma sellae in die Dura der Schädelbasis übergeht, ist bei *D* zu suchen.



In Fig. IV endlich inseriert die Arachnoidea am äußersten Rande der oberen Hypophysenfläche. (In Fig. V und IV ist leider der hintere Arachnoidealansatz nicht erhalten.)

Wir sehen aus diesen Abbildungen, daß in dem Maße, als der Arachnoidealansatz vom Infundibulum auf die Hypophyse selbst herabsteigt, das durale Diaphragma sellae an Boden verliert. Es ist uns unter unseren mikrotomierten Hypophysen kein Fall vorgekommen, wie ihn Key und Retzius beschreiben, wo sich die Arachnoidea unter das Diaphragma begeben hätte; wohl aber konnten wir durch makroskopische Präparation zuweilen auch diesen Modus bestätigen.

Stellen wir uns vor, in einem der Fig. V, respektive IV gleichenden Falle sei eine Injektion der Subarachnoidealräume vorgenommen worden, so würde die Injektionsmasse das ganze Infundibulum mit einem dicken Mantel einscheiden, sich zugleich an der oberen Hypophysenfläche ausbreiten und dieselbe mehr oder weniger vollständig bedecken. Dabei würde die Injektionsmasse das Infundibulum in seinem ganzen Bereiche und die obere Hypophysenfläche in wechselnder Ausdehnung unmittelbar berühren.

Von welcher Bedeutung dies so mannigfaltige und doch nur stufenweise abwechselnde Verhalten der Arachnoidealscheide des Trichters sein kann, werden wir später sehen.

Noch einige Worte über den histologischen Bau der Arachnoidea.

Die Bindegewebslage derselben ist in der Umgebung des Infundibulum besonders dünn und deshalb, wie schon Luschka betonte, ausnehmend zerreißlich. In der Regel wird sie nach vorne hin, wo sie das Chiasma bedeckt, dicker (vergl. Fig. 3, A_1!).

Die Arachnoidea besitzt an ihrer inneren Oberfläche (ähnlich wie die Subarachnoidealbälkchen und die Pia) eine einschichtige, an ihrer äußeren Oberfläche eine zweischichtige Endothellage (Key und Retzius). Doch hat schon vor langer Zeit Ludwig Meyer (1859) herdförmige Endothelwucherungen an der äußeren Oberfläche der Arachnoidea, und zwar über der Hirnkonvexität gefunden, die sich makroskopisch wie Ependymgranulationen ausnehmen und die er »Epithelgranulationen« nennt. Sie zeigen konzentrische Schichtungen und enthalten Fetttropfen und Kalkkonkremente. Bei Key und Retzius findet sich auf Tafel XIII, Fig. 9, die Abbildung einer solchen Granulation von der Arachnoidea spinalis.

In unseren Serien fällt es zunächst auf, daß das äußere Arachnoidealendothel älterer Personen in der Regel mehr als zweischichtig ist und in kurzen Abständen jene im Querschnitt linsenförmigen Verdickungen aufweist (dieselben sind in den Fig. III, IV und V bei A_1 und A_2 in etwas schematischer Weise wiedergegeben).

Diese Endothelverdickungen bilden an der Oberfläche kleine Hügel (Fig. III) und begrenzen sich geradlinig und scharf gegen das darunter liegende Bindegewebe oder sie prominieren an der Oberfläche gar nicht und erzeugen dafür im Bindegewebe eine entsprechende Grube (Fig. IV, und V). Für das letztere Verhalten dürfte wohl das Angepreßtsein der Arachnoidea an die Dura verantwortlich zu machen sein.

Da die an der Verdickung partizipierenden Zellen oft eine konzentrisch geschichtete Kugel bilden und die peripheren klein sind und kleine dunkle Kerne besitzen, die zentralen groß sind und große helle Kerne aufweisen, fällt beim ersten Anblick eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Kankroidperle auf.

Viel besser als die Schnitte eigneten sich zum Studium dieser Gebilde die in folgender Weise hergestellten Präparate. Die äußerst zarte Arachnoidea des großen basalen um das Infundibulum sich ausbreitenden Sinus subarachnoidealis wird ohne gröbere Läsion der Oberfläche und womöglich rein, ohne Subarachnoidealbälkchen, dem Gehirne entnommen, was hier viel leichter und in viel größerer Ausdehnung gelingt, als an irgend einer Stelle des Gehirns. Die so gewonnene feine Membran wird kurz in Formol fixiert, in Alkohol gehärtet, darnach wie ein Celloidinschnitt in Haemalaun-Eosin gefärbt und in Balsam eingeschlossen.

Derart hergestellte Präparate zeigen, wie zahlreich sich jene Endothelhügel auf einem relativ beschränkten Gebiete finden können und wie oft in denselben große, konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente enthalten sind. Fällt ein Konkrement aus seiner Endotheleinfassung heraus, so sieht man durch die an seiner Stelle erscheinende Lücke bei tiefer Einstellung das am Grund liegende Bindegewebe.

Sowohl beim Hund, wie auch bei der Katze fanden wir hier die herdförmigen Endothelwucherungen wieder. Sie sind spärlicher als beim Menschen, dafür aber stärker ausgebildet. Sie stellen eine kleine Endothelwucherung dar von der Form eines Kegels, dessen Höhe größer ist als der Durchmesser der Basis.

Außer an der Oberfläche der Arachnoidea sahen wir konzentrisch geschichtete Endothelzellmassen am Ansatze des Diaphragma sellae an die Schädelbasis, und zwar ent-

weder anscheinend frei im Bindegewebe oder in deutlich mit Endothel begrenzten Räumen. M. B. Schmidt gibt an, dieselben seien von der Arachnoidea her in die Dura eingewachsen. Letzteres konnten wir an unseren Präparaten nicht konstatieren, wohl infolge der für diese Zwecke ungeeigneten Behandlung derselben.

Endlich fanden wir bei drei älteren Individuen die ganz gleichen, oft in toto verkalkten, konzentrischen Endothelzellkugeln, mitten zwischen den Subarachnoidealbälkchen, namentlich im Winkel zwischen Infundibulum und Chiasma, wo sich auch sehr zahlreiche und große Gefäße zu finden pflegen (siehe in den Fig. III, IV, V). Wir werden noch darauf zurückkommen, von welchem Nutzen die Kenntnis derselben ist.

Wir möchten die Beschreibung dieser Gegend nicht verlassen, ohne des folgenden Befundes Erwähnung zu tun. Es ist bekannt, daß die im Gehirn verlaufenden Blutgefäße von einer dicht gewebten Gliaschicht umgeben sind, was Weigert auf rein mechanische Gründe zurückführt. In unseren Serien kann man nun folgenden häufigen Befund konstatieren: Dort, wo an der hinteren Fläche des Chiasma (und nur einmal an der vorderen Fläche des Infundibulum) größere Gefäße ein-, respektive austreten, ragt diese verdichtete Gliaschicht eine Strecke weit über die übrige Oberfläche hervor und bildet hier nicht selten eine endständige, knopfförmige Verdickung, die eine größere oder kleinere Gruppe von Kernen beherbergt (angedeutet in Fig. I und III bei *d*). In anderen Fällen verläßt ein Bündel von Gliafasern das Chiasma, zieht, von hyalinen Körperchen begleitet, eine Strecke weit im Bindegewebe der Pia fort und kehrt dann wieder zum Chiasma zurück. Bei Weigert, der den Gliaverhältnissen im Chiasma ein eigenes Kapitel widmet, wird dieses eigentümlichen Verhaltens keine Erwähnung getan.

Fassen wir jetzt das Infundibulum ins Auge, so sehen wir zunächst an unseren Abbildungen, wie sehr dasselbe in seiner Länge und Dicke wechselt. Fig. V zeigt ein sehr kurzes und dickes, Fig. III und IV bei derselben fünffachen Vergrößerung ein langes und dünnes Infundibulum *(I)*. (Vgl. ferner die bei achtfacher Vergrößerung gezeichneten Fig. I und II.) Doch gibt es noch längere und dünnere Infundibula, als wir sie hier dargestellt haben. Ungefähr in der Mitte seiner Länge befindet sich eine Stelle, wo das Infundibulum fast plötzlich dünner wird. Dieses Verhalten kommt viel besser am Querschnitt als

am Längsschnitt zum Ausdrucke. Man vergleiche Fig. VII die Länge der Querschnittsfigur in Abbildung 1 bis 6 mit 7 bis 10.

Die Verlaufsrichtung des Infundibulum nach vorne unten ist eine etwas wechselnde, doch geben die meisten Abbildungen diesbezüglich eine etwas unrichtige Vorstellung, da die Hypophyse nach der Herausnahme aus dem Schädel ganz frei beweglich ist und dem Infundibulum je nach der Stellung, in der sie erhärtet, eine verschiedene, nicht immer ganz natürliche Verlaufsrichtung anweist.

Der obere Teil des Infundibulum ist stets hohl. Er beherbergt eine spitz zulaufende Fortsetzung des dritten Ventrikels, den Recessus infundibuli (Fig. I, II, III, IV, *ri*). In seltenen Fällen erstreckt sich derselbe jedoch bis zur Hypophyse [Luschka (Fig. III)]. Am Querschnitt (Fig. VII) sieht man, daß dieser enge Kanal (1 *ri*) genau im Zentrum verläuft oder noch häufiger mehr oder weniger stark exzentrisch nach hinten verlagert. Seine Auskleidung mit Ependymepithel (in Fig. VII als stärkere Linie in 1 schematisch angedeutet) zeigt desto größere Defekte, je tiefer wir herabsteigen, und fehlt unten vollständig.

In 1 sieht man, wie durch einen kleinen Epitheldefekt (unten links) etwas lichter gefärbte Glia hervorwuchert und sekundär vom Ependymepithel unvollständig überwachsen wird. Bei 2 ist bereits der größte Teil des Lumens von junger (lichter) Glia eingenommen und nur links eine kleine Epithelinsel, auf der alten Glia ruhend, stehen geblieben. Bei 3 werden zwei kleine Epithelinseln von einwuchernder Glia zentralwärts eingerollt und das Lumen fast vollständig von ihr erfüllt. In 4 5, 6 sieht man nichts mehr vom Epithel und das ehemalige Lumen wird nur durch einen lichten Fleck verraten. In 7 bis 10 endlich fehlt auch dieser vollständig.

In einem Falle, bei einem 23jährigen Individuum, fanden wir, nachdem der Recessus infundibuli, wie gewöhnlich, höher oben geendet hatte, beim Übergang des Infundibulum in den Hinterlappen ein diskontinuierliches, mit Ependymepithel ausgekleidetes Lumen. Langer, der sich mit dieser Frage speziell beschäftigt hatte, konnte diesen Befund zweimal unter 24 Fällen erheben.

In Bezug auf das mikroskopische Verhalten des Infundibulum wäre nur soviel zu sagen, daß uns bei Neugeborenen eine Verdichtung und Kernarmut seines faserigen Gewebes in der subpialen Schicht auffiel (Fig. II*d*).

Der Hinterlappen der Hypophyse ist die direkte Fortsetzung des Infundibulum (*H. L.*, Fig. I u. f.). Er ist stets in allen Dimensionen, insbesondere aber im queren Durchmesser kleiner als der Vorderlappen; darum gibt uns der mediane Sagittalschnitt niemals ein richtiges Bild vom beiderseitigen Größenverhältnis. Wie Luschka schon betont, ist der Hinterlappen des Fötus und Neugeborenen relativ viel kleiner als der des Erwachsenen. Der Hinterlappen ist ein rudimentäres Gebilde, auf dessen Analogie mit dem Filum terminale schon Burdach (1826) hingewiesen hatte (cit. bei Luschka).

Am Sagittalschnitt ist der vordere Kontur des Hinterlappens beim Neugeborenen ein geradliniger, beim Erwachsenen ein konkaver, der hintere Kontur beim Erwachsenen immer, seltener beim Neugeborenen ein konvexer, dementsprechend findet sich an der vorderen Fläche der Sattellehne eine verschieden tiefe, zuweilen zur Perforation derselben führende Grube, aus der den weichen Hinterlappen unverletzt herauszupräparieren sehr schwer fällt. Bei Neugeborenen pflegt jedoch der hintere Kontur noch ganz geradlinig zu sein (Fig. II, *H. L.*).

Im frischen Zustande ist zuweilen die Farbe des Hinterlappens durch ein reichliches Vorhandensein von Pigment dunkelbraungrün.

Bei Hund und Katze ist das Infundibulum außerordentlich kurz und breit, dabei sehr dünnwandig, dementsprechend der Recessus infundibuli sehr geräumig, bei der Katze bis in den Hinterlappen hineinreichend und daselbst mit einer kleinen Erweiterung endend, beim Hund sich rein auf das Infundibulum beschränkend.

Bevor wir zum Vorderlappen übergehen, soll noch einer besonderen Relation des Vorderlappens zum Hinterlappen Erwähnung geschehen. Bei Luschka findet sich eine Zusammenstellung der verschiedenen Meinungen der alten Autoren darüber, ob das Infundibulum in den Vorder-

lappen oder Hinterlappen übergehe. Wie **Luschka** ganz richtig bemerkt, dürfte diese Meinungsverschiedenheit darin ihren Grund haben, daß der Ansatz des Stieles an der Hypophyse einmal mehr vorn, einmal mehr hinten erfolgt. So inseriert z. B. in unseren Abbildungen der Stiel in den Fig. V und III ungefähr in der Mitte der oberen Hypophysenfläche, in Fig. II und IV mehr nach hinten und in Fig. VII mehr nach vorne. Ferner fand **Luschka**, daß für gewöhnlich das Infundibulum mehr hinten inseriert und dabei in einer seichten Rinne an der hinteren Fläche des Vorderlappens zum Hinterlappen läuft. Inseriert jedoch das Infundibulum weiter vorne, so durchbohrt es das Vorderlappengewebe und erreicht so den Hinterlappen.

Unsere Abbildungen bilden nicht nur eine vollinhaltliche Bestätigung dieser Angaben, sondern zeigen auch, daß diesbezügliche Abstufungen bestehen. In Fig VI, wo der Stielansatz am meisten nach vorne liegt, durchbohrt das Infundibulum den Vorderlappen und der hinter demselben liegende Vorderlappenanteil ($V. L_1$) ist recht ansehnlich. In Fig. II und IV, wo das Infundibulum am meisten nach hinten inseriert, legt es sich einfach an den Vorderlappen an, ohne ihn zu durchbohren. In der Fig V und III, in denen der Stielansatz in der Mitte erfolgt, besteht das eine Mal (Fig. V) dasselbe Verhältnis wie in Fig. II, das andere Mal (Fig. III) das Verhalten wie in Fig. VI, nur daß der Vorderlappenanteil V L_1 hier viel kleiner ist.

Wenn im vorhergehenden von der **Durchbohrung** des Vorderlappens durch das Infundibulum gesprochen wurde, so gilt das vom anatomischen Verhalten, nicht aber vom entwicklungsgeschichtlichen Vorgang. Letzterer spielt sich vielmehr in der Weise ab, daß das Infundibulum vom Vorderlappengewebe umwachsen wird.

Bei der Besprechung des drüsigen **Vorderlappens** der Hypophyse können wir die detaillierteren histologischen Besonderheiten des spezifischen Epithels um so mehr übergehen, als dieselben unserem Thema nicht angehören und überdies in zahlreichen Arbeiten eingehend gewürdigt wurden, allerdings, ohne daß eine Einigung der verschiedenen Meinungen

erzielt worden wäre. (Luschka, Peremeschko, Flesch,[1] Dostoiewsky,[1] Lothringer,[1] Rogowitsch,[1] Stieda,[1] Schönemann, de Coulon, Saint-Remy, Benda, [3] Thom und Scaffidi (siehe auch das kurze Referat in meiner früheren Arbeit).

Nur das Allerwichtigste sei hier hervorgehoben: Im großen und ganzen werden zwei Formen von Zellen unterschieden, chromophobe oder Hauptzellen, deren Protoplasma Farbstoffe nur schwer aufnimmt, und chromophile mit einem mehr weniger stark granulierten Protoplasma. Da sich diese Granula in ihrer Affinität zu Farbstoffen verschieden verhalten, werden die chromophilen Zellen in acidophile und basophile eingeteilt. Letztere fallen bei Haemalaun-Eosinfärbung schon bei Lupenvergrößerung infolge ihrer dunkelblauen Farbe auf. (Siehe bei *V. L.* in den Fig. III, IV, V, VI.)

Die Verteilung und das Mengenverhältnis der verschiedenen Zellformen, welche als verschiedene Sekretionsstadien derselben Zellart aufgefaßt werden, ist sehr wechselnd. Die Zellen sind zu soliden länglichen oder kugeligen Haufen gruppiert; im Bereiche derselben sind bei älteren Leuten kolloidführende Lumina sehr oft anzutreffen.

Trotz der großen Unregelmäßigkeit und dem Durcheinander in der Verteilung der verschiedenen Zellformen, stießen wir immer wieder auf folgende, häufig wiederkehrende Lagerung derselben: In einem meist runden Haufen liegt peripher eine Schicht chromophiler, zumeist blauer Zellen, während das Zentrum desselben von einigen wenigen oder auch sehr zahlreichen Hauptzellen erfüllt ist. Dieses Verhalten findet sich in einer Abbildung meiner früheren Arbeit (1) wiedergegeben.

Schon Wenzel hatte beobachtet, daß die Hypophyse des Neugeborenen ein gutes Stück aus der Sella in die Schädelhöhle hineinrage (Fig. II, d_1), und daß diese kegelförmige Erhabenheit in 3 Hügelchen geteilt sei. Wir finden jedoch bei unseren Neugeborenen von dieser Form (Fig. II) alle Übergänge bis zu der in Fig. I wiedergegebenen, wo die obere Fläche der Hypophyse ebenso abgeflacht erscheint, wie beim Erwachsenen (vergl. Fig. III).

Als Ausdruck der von Wenzel erwähnten Dreiteilung an dem aus der Sella herausragenden Hypophysenteile des Neugeborenen fanden wir am Horizontalschnitt durch den

---

[1] Zitiert bei Benda 3.

obersten Hypophysenabschnitt des Erwachsenen folgende Verhältnisse: Das Vorderlappengewebe ist deutlich in einen mittleren und zwei seitliche Anteile geschieden. Der mittlere Teil ist dreieckig, die stumpfe Spitze nach hinten, die am Oberflächenkontur prominierende Basis nach vorne gekehrt. Er wird beiderseits durch eine längsgetroffene Arterie von den seitlichen Teilen abgegrenzt und fällt besonders zum Unterschiede von den letzteren durch den Reichtum an großen Gefäßen und an blauen granulierten Zellen auf. In den unteren Anteilen der Hypophyse ist eine solche Trennung in drei Teile nicht mehr wahrzunehmen.

Während für gewöhnlich die Grenze des Vorderlappengewebes gegen seine Bindegewebskapsel linear und glatt zu sein pflegt, hatten wir bei 3 Erwachsenen und 1 Neugeborenen Gelegenheit zu sehen, daß das Parenchym einen dünnen, kürzeren oder längeren Fortsatz weit ins Bindegewebe entsendet, und daß derselbe sich sogar in eine Vene verwölbt, anscheinend nur von dem Endothel der letzteren überzogen. Der Lieblingssitz dieser Gebilde ist die untere Fläche des Vorderlappens, und zwar mehr nach hinten, außerdem auch die vordere Fläche.

Das Vorkommen von Kalkkonkrementen im Vorderlappen hatten wir zweimal Gelegenheit zu konstatieren, und zwar einmal spärliche bei einem 56jährigen, an Oesophaguskarzinom verstorbenen Manne, das andere Mal in erheblicher Menge bei einem 20jährigen an Vitium zu Grunde gegangenen Individuum. In letzterem Falle bildeten die konzentrisch geschichteten Kalkkörner oft größere Konglomerate. Die Kalkablagerung scheint nicht so sehr in den Epithelzellen selbst zu erfolgen, als vielmehr im Kolloid der hier sehr zahlreich vertretenen hohlen Follikel.

Bei älteren Individuen hatten wir manchmal Gelegenheit, kleine, runde, knotige Hyperplasien des Parenchyms im Vorderlappen wahrzunehmen. Dieselben bestehen aus durcheinandergeflochtenen soliden oder kolloidführenden Zellsträngen, die sich gegen die Umgebung keineswegs scharf abgrenzen. Es besteht somit keine Bindegewebskapsel. Die Zellen in diesen Herden unterscheiden sich namentlich durch ihre zuweilen großen Kerne von den normalen Hypophysenzellen. Abgesehen

von der Verschiedenheit in der Zellform und deren ganzen Aufbau ist der Beweis einer stattgehabten lokalen Neubildung insbesondere darin zu erblicken, daß das umgebende Drüsengewebe zuweilen deutliche Verdrängungserscheinungen erkennen läßt, indem seine Zellstränge spindelige Formen angenommen haben und konzentrisch um die herdförmige Neubildung angeordnet sind.

Wie an allen unseren, den Hypophysenstiel darstellenden Abbildungen (Fig. I, II, III, IV, V) auffällt, erstreckt sich das Vorderlappengewebe der Hypophyse in Form eines Fortsatzes *(F)* stets längs der vorderen Fläche des Infundibulum hoch hinauf gegen die Hirnbasis.

Schon Luschka spricht davon, daß besonders an der vorderen Fläche des unteren Infundibulumteiles reichlich Drüsengewebe anzutreffen sei. Der Umstand jedoch, daß Luschka zum Studium dieses Fortsatzes die Hypophyse des Neugeborenen empfiehlt, bei dem dieser Fortsatz in Form einer konischen Prominenz aus der Sella herausrage, läßt erkennen, daß ihm dabei die in unserer Fig. II mit d_1 bezeichnete, dem Hypophysenkörper angehörende, recht auffällige Bildung vorschwebte und der eigentliche Fortsatz *(F)* infolge seiner geringeren Dimension unbekannt blieb. Weiterhin spricht Peremeschko davon, daß das Hypophysengewebe bei Tieren hoch oben am Tuber cinereum beginne, beim Menschen jedoch in der Mitte, ausnahmsweise im oberen Teile des Infundibulum.

Henle macht darauf aufmerksam, daß der drüsige Fortsatz des Hypophysenstieles in Bezug auf seine Menge gegen das Infundibulum weit zurücktrete, und daß die diesen Fortsatz zusammensetzenden Zellenschläuche länglich sind und parallel verlaufen, im Gegensatze zu den ganz regellosen im Vorderlappen selbst. Dann sagt er von diesem Fortsatz, daß »er beim Fötus regelmäßig und zuweilen auch beim Erwachsenen die Basis des Gehirns erreicht und an dem Tuber cinereum eine kurze Strecke gegen das Chiasma hinzieht (W. Müller).« Endlich erwähnen Boyces und Beadles, daß sie einmal im Winkel zwischen Infundibulum und Chiasma ein kleines Drüsenhäuflein fanden. Wie wir bald sehen werden, handelt es sich um eine regelmäßige Bildung des Fortsatzes, die wir unten als Endanschwellung beschreiben.

Da der in Rede stehende Fortsatz, wie wir unten sehen werden, die Hauptfundstätte der Plattenepithelhaufen ist, sei auf sein Verhalten besonders hingewiesen. In keinem der zur Untersuchung gelangten Fälle fehlte derselbe. Er beschränkt sich nie auf die untere Hälfte des Infundibulum, sondern bedeckt ohne Unterschied des Alters des Individuums stets seine

ganze vordere Fläche. Sein oberes Ende erreicht jedoch den Winkel zwischen Infundibulum und Chiasma niemals vollständig (siehe *E* in Fig. I, II, III), wiewohl es sich demselben zuweilen schon sehr nähert (Fig. IV, V, *E*). Die Länge dieses Fortsatzes hängt von der des Infundibulum ab. Fig I, III, IV zeigen einen langen und dünnen, Fig. V und II einen kurzen und dicken Fortsatz.

Auf seinem Wege entsendet er nach hinten gegen den Trichter zuweilen einen kleinen Zapfen (Fig. II, *Z*), dessen Entstehungsart uns Fig. 3 vor Augen führt. Der stark aus der Sella herausragende Hypophysenteil d_1 verursacht eine Verkrümmung des Infundibulum. Dabei gerät etwas vom Drüsengewebe des Fortsatzes *(Z)* in die Konkavität der Krümmung und dieser Zustand wird dann zu einem bleibenden.

Das obere Ende des Fortsatzes zeigt in allen Fällen eine Anschwellung, die einmal stärker (Fig. II, V. *E*), einmal schwächer (Fig. I, III, IV, *E*), ausgeprägt ist. Eine besondere Eigenschaft dieser Endanschwellung ist die, daß sie im spitzen Winkel nach vorne unten abgeknickt ist (siehe Fig. I u. f.) und die hier zahlreichen und großen, in derselben Richtung verlaufenden Gefäße des Subarachnoidealraumes begleitet. Außer von der Endanschwellung gehen auch manchmal tiefer von der vorderen Fläche des Fortsatzes ähnliche Ausläufer in Begleitung von Gefäßen ab.

Verfolgt man den Verlauf des Fortsatzes an einer Querschnittsserie (Fig. VII), so sieht man noch weiter folgendes. Bevor sich noch das Infundibulum (1, *I*) vom Chiasma *(Ch)* emanzipiert hat, sieht man beiderseits am Infundibulum hinten und lateral den drüsigen Fortsatz *(F)* auftauchen. Im weiteren Verlaufe breitet sich das beiderseitige Drüsengewebe nach vorne hin aus (2, *F*), bleibt aber vorläufig getrennt, nähert sich dann immer mehr (3) und schließlich erfolgt die Vereinigung in einem etwas dickeren, vorne gelegenen Stücke (4, *E*), das die Endanschwellung darstellt. Die im spitzen Winkel nach unten erfolgende Abknickung der Endanschwellung beginnt sich schon hoch oben als seichte Einschnürung (2, *a*) vorzubereiten, ist dann in 5 *a* nahezu und in 6 *a* endgültig vollzogen. In seinem ganzen Verlaufe ist der Fortsatz wohl vorne

dicker, er erstreckt sich aber regelmäßig mehr oder weniger weit auch auf die laterale Wand des Infundibulum (1—6) und in seinem unteren Teile kann er es sogar vollkommen ringförmig umgeben (7—10). Doch ist letzteres nur zuweilen der Fall.

Wir konnten somit an den Querschnitten die am Sagittalschnitt erhobenen Befunde dahin ergänzen, daß der Fortsatz nicht nur die vordere, sondern auch die laterale Wand des Infundibulum bedeckt, und daß gerade dieser laterale Anteil sich beiderseits noch höher hinauferstreckt als die Endanschwellung.

Was den histologischen Aufbau des Fortsatzes anlangt, so stimmt er beim Erwachsenen mit dem Vorderlappen überein, nur daß die granulierten Zellen hier seltener vorzukommen pflegen. Ferner führt er in seinem unteren Teile sehr zahlreiche, weite, parallell verlaufende Gefäße, und darin stimmt der Fortsatz mit dem oben beschriebenen mittleren Anteil des Hypophysenkörpers überein, in den er auch übergeht.

Beim Neugeborenen finden sich in der Endanschwellung regelmäßige, große, helle Zellen mit deutlichen Zellgrenzen, wie sie im Vorderlappen derselben Objekte nicht anzutreffen sind. Sowohl beim Hund als auch bei der Katze ist der Aufbau des Fortsatzes von dem des Vorderlappens sehr verschieden. Während nämlich dieser den menschlichen ähnliche Verhältnisse aufweist, zeigt der Fortsatz ein an die Schilddrüse eines etwas älteren menschlichen Fötus einigermaßen erinnerndes Bild.

Bevor wir die Beschreibung des Fortsatzes verlassen, müssen wir des Zusammenhanges wegen noch zwei an demselben erhobene Befunde anschließen, obwohl sie schon eigentlich ins pathologische Gebiet verwiesen werden sollten. Es handelt sich zunächst um ein in Fig. IV, *C* wiedergegebenes Cystchen. Dasselbe stammt von einem an Carcinoma laryngis verstorbenen 51jährigen Manne. Das Cystchen sitzt, wie das Bild in ganz eindeutiger Weise demonstriert, in der Substanz des drüsigen Fortsatzes, und zwar knapp vor seinem Übergange in den Vorderlappen. Dasselbe preßt sich hinten etwas ins Infundibulum *(I)* ein und wölbt sich vorne in den Sub-

arachnoidealraum *(S. A.)* vor. Das Cystchen ist mit abgeplattetem, zweischichtigem, stellenweise gut erhaltenem, Flimmern tragendem Epithel ausgekleidet und enthält ein amorphes, geschrumpftes Gerinnsel.

Diese Cyste ist mit jenen, wie sie sich in jeder Hypophyse zwischen Vorder- und Hinterlappen finden, nicht zu identifizieren. Es gehört, wie wir dies weiter unten begründen werden, in eine ganz eigene Gruppe. In dieselbe Kategorie gehört auch jene Flimmercyste, die oben im Ausgangsfalle beschrieben und abgebildet wurde (Fig. 1) und die im Vorderlappen der Hypophyse nahe seiner oberen Fläche lag. Eine gleich gebaute, freilich viel kleinere Flimmercyste fand sich ferner beim Hund. Sie lag ebenfalls im Vorderlappen, und zwar hart an seinem vorderen Rande.

In der (1839 erschienenen) Dissertation von J. Engel findet sich ein ebenfalls hieher gehöriger Fall als 12. Beobachtung angeführt und auf Tafel 2, Fig. VI abgebildet: »Der Trichter (von einem 51jährigen Selbstmörder herrührend) war zunächst dem Hirnanhang in eine rundliche, erbsengroße, durchscheinende, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Blase verwandelt.« Denselben Fall erwähnt auch Rokitansky in seinem Lehrbuch. Eine Erklärung des Falles ist nicht gegeben. Langer spricht die Vermutung aus, daß dieses Cystchen sich aus einem Ependymepithelrest des Trichters entwickelt habe. Doch trifft diese Vermutung sicherlich nicht zu. Das Präparat ist noch im Museum des hiesigen pathologisch-anatomischen Institutes unter der Nr. 1653 aufbewahrt und stammt aus dem Jahre 1835. Das Cystchen mißt 7 *mm* im Durchmesser und ist somit weit größer als in unserem Falle. Es prominiert am meisten nach vorne und hat das hinter ihm gelegene Infundibulargewebe vollkommen zum Schwunde gebracht. Die nachträgliche mikroskopische Untersuchung des Cystenbalges zeigte, daß jetzt die epitheliale Auskleidung desselben fehlt, was bei dem langen (70jährigen) Liegen in Alkohol und dem Umstande, daß das Cystchen im eröffneten Zustande konserviert ist, nicht zu verwundern vermag. In Bezug auf die Lokalisation stimmt es mit unserem Falle (Fig. IV) vollkommen überein. Diese Lokalisation scheint übrigens eine typische zu sein, denn auch

Boyces und Beadles geben an, am Ansatz des Stieles an der Hypophyse ein kleines Cystchen gesehen zu haben.

Die Deutung dieser Cysten wird sich von selbst ergeben, nachdem wir die Entwicklung der Hypophyse besprochen haben werden. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß dieselben sich in auffallender Weise an die Medianebene halten.

Ferner hatten wir Gelegenheit, eine kugelige, hanfkorngroße adenomatöse Wucherung im Fortsatze zu sehen. Dieselbe fand sich bei einer 86jährigen Frau an der hinteren Fläche des Infundibulum in der Mitte seiner Höhe und prominierte an der Schnittfläche. Es bestand mikroskopisch aus großen Zellen mit reichlichem rotgefärbten und fein granulierten Protoplasma, welche ins fasrige Gewebe des Infundibulum in ähnlicher Weise hineingewachsen waren, wie es normale Hypophysenzellen des Vorderlappens in den Hinterlappen hinein so häufig tun (Erdheim 1).

Ein erbsengroßes Adenom an der gleichen Stelle, ebenfalls bei einer alten (74jährigen) Frau mit der ganz gleichen Beschaffenheit der Zellen findet sich bei Boyces und Beadles beschrieben.

Da, wie wir oben gesehen haben, an der hinteren Fläche des Infundibulum normalerweise Drüsengewebe vorkommt, kann es nicht weiter verwundern, wenn sich auch Adenome an derselben Stelle finden.

Im hintersten Anteile des Hypophysenvorderlappens, dort, wo derselbe an den Hinterlappen stößt, finden sich bis ins höchste Alter mit Kolloid gefüllte cystische Reste der ehemaligen Hypophysenanlage, nämlich der Rothe'schen Tasche. Wir wollen sie darum auch Rothe'sche Cysten nennen.

Rathke

Schon die alten Autoren (Wenzel, Engel, Luschka) sprechen von einer Lymphe, respektive einem Kolloid zwischen Vorder- und Hinterlappen und Wenzel war sogar der Anschauung, daß größere Ansammlungen dieser Flüssigkeit für die Fallsucht charakteristisch seien. Da der hinter der Cyste liegende Vorderlappenanteil beim Menschen verschwindend klein ist, verlegte man dieselbe nicht in den Vorderlappen, sondern zwischen diesen und den Hinterlappen. Als dann die ersten genaueren Untersuchungen bei Tieren angestellt wurden, bei denen der hinter der Cyste liegende Vorderlappenanteil

etwas ansehnlicher ist (Peremeschko), erkannte man, daß die Cyste in toto dem Vorderlappen angehöre. Peremeschko sah ferner, daß die Cysten mit Flimmerepithel ausgekleidet und daß sie bei manchen Tieren und beim Menschen nicht einheitlich seien, sondern vielfach verzweigt oder fragmentiert sein können. Kleinere Cysten sah er ferner auch im Hinterlappen. Boyces und Beadles sahen jedoch weder beim Menschen noch beim Affen Flimmerepithel in den Cysten, während Weichselbaum schon früher betonte, daß die größeren Cysten ein flimmerndes, die kleineren ein niederes, nicht flimmerndes Epithel besitzen.

In Fig. I sehen wir zunächst die für den Neugeborenen charakteristischen Verhältnisse. Die Rathke'sche Cyste *(R. C.)* liegt im hintersten Anteile des Vorderlappens. Ihr oberes Ende ist vielfach verzweigt und zerfällt in zahlreiche Lumina, die der mit *e* bezeichneten Vorderlappenpartie ein poröses Aussehen verleihen. Dieses Verhalten ist typisch für den Neugeborenen und fand sich auch beim Hund. Beim Erwachsenen ist jedoch nichts mehr davon zu sehen. Wenn das Infundibulum, um zum Hinterlappen zu gelangen, den Vorderlappen durchbohrt, so zieht es durch die poröse Partie *e*, und darum zeigt der dabei nach hinten zu liegende Vorderlappenanteil die gleiche Beschaffenheit wie *e*, oder er besteht nur aus einer größeren Cyste (Fig, I, VL_1). Im hintersten Anteil des Teiles VL_1 finden sich größere Lumina zuweilen noch beim Erwachsenen (Fig. VI).

Schon beim Neugeborenen sieht man zuweilen eine epitheliale Verklebung der Cystenwand, die dann beim Erwachsenen zur mehrfachen Fragmentierung der Cyste führt (Fig. V, VI). Das auskleidende Epithel war nur zweimal mit Cilien versehen, davon betraf ein Fall sogar ein 86jähriges Individuum.

Zuweilen sind die Cysten sehr groß. Sie ragen dann gewöhnlich an der unteren Hypophysenfläche weit in die Dura hinein, seltener an der oberen Hypophysenfläche als ein dünnwandiges Bläschen vor. Sie können ferner bei übermäßiger Füllung bersten, was an der hinteren Wand zu geschehen pflegt, und dann ergießt sich der Inhalt in den Hinterlappen hinein und erfüllt daselbst eine unregelmäßige Höhle ohne epitheliale Auskleidung (Fig. III gibt einen solchen Fall, jedoch in geringer Entwicklung wieder, *R. C.*). Es kommt dann zu kleinen Hämorrhagien und Rundzellenansammlungen des um-

gebenden Bindegewebes mit nachträglicher Narbenbildung in demselben und Ablagerung von Cholestearinkristallen im Cysteninhalt.

Der Grund für diese oft übermäßige Ausdehnung der Cysten und die Quelle des sich in denselben stauenden Sekretes ist, nach unseren Fällen zu urteilen, im Vorkommen von Speicheldrüschen zu suchen, die in die Cysten münden. Dieselben fanden sich zunächst bei allen unseren Neugeborenen. Sie finden sich stets an der hinteren Wand der Cyste (*Sp* in Fig. I, II) und liegen entweder in dem den Vorderlappen vom Hinterlappen trennenden Bindegewebe (Fig. II, *Sp* oben) oder erstrecken sich in den Hinterlappen hinein (Fig. I). Dabei



Fig. 3.

liegen sie entweder nahe dem oberen Cystenende im Bereiche der porösen Partie *e* (Fig. I *Sp*, oben) oder in der Mitte der Höhe der Cyste (*Sp*, Mitte) oder nahe dem unteren Cystenende (*Sp* unten). An letzterer Stelle schiebt sich das Speicheldrüschen meist in Form eines schmalen Läppchens eine Strecke weit unter den Hinterlappen vor (Fig. I *Sp* unten, Fig. 3). Wird der Vorderlappen vom Infundibulum durchbohrt, so kann ein Speicheldrüschen auch hinter das Infundibulum zu liegen kommen.

Die Zahl der Drüschen ist eine wechselnde, ebenso ihre Größe. Die größten sind sogar aus mehreren Läppchen aufgebaut.

Ihr Ausführungsgang (Fig. 3, *A*) mündet stets an der hinteren Cystenwand. Doch ist er zuweilen nicht vollständig kanalisiert und die Folge davon ist, daß es zuerst im Ausführungs-

gang, dann auch in den Drüsenbläschen zur Stauung und cystischen Erweiterung derselben kommt, wie das z. B. in dem mittleren Speicheldrüschen der Fig. I zu sehen ist. Solche Cysten sind dann, wenn sie groß werden, von den Rathke'schen Cysten schwer zu unterscheiden. Jedenfalls ist ihr Epithel nieder und trägt niemals Cilien. Es gibt auch Drüschen, deren Ausführungsgang den Zusammenhang mit der Cyste ganz verloren hat.

Die cystische Umwandlung dürfte der Grund sein, warum wir beim Erwachsenen nur in 5 Fällen Speicheldrüsen fanden. Sie glichen in allem denen des Neugeborenen (vergleiche Fig. IV, *Sp*, mit Fig. I und 3). Ihre Zahl war in einem Falle, mit starker Erweiterung der Cysten und Berstung derselben in den Hinterlappen hinein, eine recht große. Einzelne von ihnen zeigten Bilder, ähnlich den von Schaffer als Degenerationserscheinung beschriebenen.

Einmal fand sich beim Erwachsenen (Fig. VI, *L*) eine zirkumskripte Ansammlung einkerniger Lymphkörperchen mitten zwischen den Rathke'schen Cysten. Dasselbe hatte ein helles Zentrum und machte den Eindruck eines lymphoiden Knötchens.

In jenen Fällen von Neugeborenen, bei denen außer der Hypophyse auch die darunter liegende Schädelbasis und die Schleimhaut des Rachendaches in den Schnitten mitenthalten sind, fanden wir in und unter der Schleimhaut des Rachendaches einen aus Hypophysengewebe bestehenden Strang: eine Rachendachhypophyse. Da unsere Untersuchungen nach dieser Richtung noch nicht zum Abschlusse gelangt sind, wollen wir nur in aller Kürze darüber referieren und behalten uns die ausführliche Mitteilung noch vor.

»Ektopien der Hypophyse« sind in einigen wenigen Fällen bekannt geworden. Bei Engel und Luschka findet sich die Besprechung eines Falles von Klinkosch und zweier Fälle von Kelch. Luschka fügt diesen noch einen weiteren hinzu. Einen typischen Fall von Ektopie der Hypophyse teilte Suchanek mit. In diesen Fällen lag die Hypophyse nicht in der Sella, sondern in einem Knochenkanal, der vom Rachendach zur Sella hinzog.

Mit diesen seltenen Mißbildungen hat die in mehreren unserer Fälle sich findende Rachendachhypophyse nichts zu tun, denn sie findet sich stets neben einer ganz intakten und in der Sella ruhenden Hypophyse. Die Rachendachhypophyse stellt einen einfachen oder unterbrochenen Strang dar, der in der Medianebene von den oberflächlichen Schichten der Rachenschleimhaut in schräger Richtung nach hinten oben gegen die Schädelbasis zieht. Das vordere Ende des Stranges beginnt dort, wo der Ansatz der Nasenscheidewand am Rachendach sein Ende hat und das hintere Ende des Stranges zielt direkt gegen die Gegend des Keilbeinkörpers. Beim 18 *cm* langen Embryo hatte die Rachendachhypophyse eine Länge von $1^1/_2$ *mm*, bei einem unserer Neugeborenen ist sie ein recht ansehnlicher und dicker Strang, der in den Schnitten mit freiem Auge schon auf Distanz sichtbar ist. Inwieweit manche am Rachendach sitzende und die Umgebung infiltrierende Geschwülste aus der Rachendachhypophyse hervorgehen, muß einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Während die obere Fläche der Hypophyse beim Neugeborenen häufig noch stark konvex ist, flacht sie sich mit dem fortschreitenden Wachstum immer mehr ab, ist beim Erwachsenen plan und beim Greis oder bei frühzeitigem Schwunde sogar konkav (Wenzel). Engel spricht von einer namhaften Vertiefung der oberen Hypophysenfläche bei chronischem Hydrocephalus, bei dem Meckel (referiert bei Engel) eine bedeutend vergrößerte Hypophyse gesehen haben will. Ferner sah Rokitansky bei chronisch-serösem Erguß des dritten Ventrikels bisweilen Druckatrophie der Hypophyse. Von neueren Autoren erwähnt Benda (1900), eine schüsselartige Aushöhlung der Hypophyse bei erheblichem Hirndruck gesehen zu haben.

In Fig. 4 ist ein medianer Sagittalschnitt durch die Hypophyse eines 55jährigen Mannes zu sehen, der an Tbc. pulmonum et laryngis verstorben war. Nach der Herausnahme fiel es sofort auf, daß die Hypophyse (und damit auch die Sella) deutlich größer war als normal und daß sie abnormerweise in ihrer Gestalt der Kugelform zustrebte. Im Schnitt sieht man, daß die Hypophyse von oben her enorm komprimiert erscheint und daß ihre obere Fläche *(a)*, die gewöhnlich in der Höhe des Überganges des Infundibulum in den Hinterlappen liegt, hier tiefer zu liegen kommt als das untere Ende des Hinterlappens. Dabei ist das Infundibulum *(I)* und der Hinterlappen *(H. L.)*

intakt und die Deformierung erstreckt sich in erster Linie auf den Vorderlappen *(V. L.)*. Dieser ist schüsselförmig ausgehöhlt und schließt ein großes Cavum *(SA)* ein. Dasselbe erscheint im Bilde viel kleiner, als es der Wirklichkeit entsprach. Wie nämlich die Faltenbildung bei *a* anzeigt, sind die Wände des schüsselförmigen Gebildes, weil dünn und biegsam, in der Richtung von vorne nach hinten kollabiert und haben den Hohlraum eingeengt. Nach außen ist die Hypophyse von ihrer

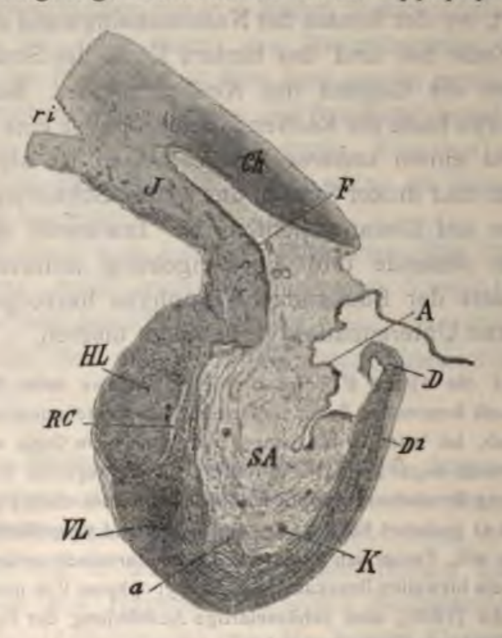


Fig. 4.

Kapsel D_1 begrenzt. Diese geht bei *D* in den Duraüberzug des Planum sphenoidale über (der sich im Schnitt künstlich nach hinten eingerollt hat). Am Parenchym des Vorderlappens selbst gibt sich der Schwund an der Zunahme des Stromes und der erlittene Druck an der Verschmälerung und konzentrischen Anordnung der Zellstränge um das Cavum *S. A.* zu erkennen. Zwischen Vorder- und Hinterlappen ist eine Rathke'sche Cyste *(R. C.)* zu sehen.

Der vom ausgehöhlten Vorderlappen eingeschlossene Hohlraum ist von einem äußerst lockeren Bindegewebe *(SA)*

ausgefüllt, in dem konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente *(K)* verstreut liegen. Dieses Bindegewebe ist nichts anderes als die Subarachnoidea, welche nach oben und vorn hin den typischen Abschluß durch die Arachnoidea *(A)* findet. Die äußere Fläche der letzteren trägt einen gut ausgeprägten Endothelüberzug mit den charakteristischen herdförmigen Wucherungen.

Ein Vergleich mit der Fig. IV läßt sofort erkennen, welches Verhältnis der Arachnoidea in Fig. 4 bestanden haben mußte, bevor es zur Aushöhlung kam.

Wenn Boyces und Breadles mitteilen, daß sie in einem Falle eine etwas tiefe Sella vorfanden, in der keine Hypophyse zu sehen war und an ihrer Stelle nur lockeres Bindegewebe lag, so glauben wir nicht fehlzugehen, wenn wir annehmen, daß ihnen ein ähnlicher Fall vorlag, wie der eben beschriebene. Es mag vielleicht die Wand des schüsselförmigen Gebildes nur noch dünner geworden sein, so daß sie sie in toto für die Dura des Sattels hielten.

Eine Ursache für die Aushöhlung der Hypophyse in unserem Falle war nicht zu finden. Von einem besonders gesteigerten Hirndruck findet sich im Sektionsprotokoll nichts angemerkt.

Ein von Ponfick mitgeteilter Fall scheint uns ebenfalls hieher zu gehören. Allerdings gibt Ponfick eine ganz andere Erklärung des Falles. Darum sei derselbe hier in aller Kürze referiert.

Bei einem 47jährigen Myxödem-Kranken und an Pneumonie verstorbenen Manne fand sich neben einer stark atrophischen Schilddrüse auch die Hypophyse unter dem gewöhnlichen Mittelmaß stehend. Die Hypophyse war in ihrem unteren Teile kahnartig geformt und nur hier von der gewohnten Festigkeit; die oberen Partien locker, bei der Herausnahme unter Abfließen einer serös-blutigen Flüssigkeit kollabierend. Der gewaltige Hohlraum in der Hypophyse durch ein spinnewebartiges lockeres Bindegewebe ausgefüllt und darin eingestreut konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente. Der halbmondförmige untere Anteil weist vereinzelte Parenchymzellhaufen auf, die durch dicke Bindegewebsbündel isoliert sind. Hinterlappen normal.

Ponficks Erklärung ist folgende: Die Hypophyse ist allseits durch Knochen oder straffes Bindegewebe umgeben, darum ist die Sellahöhle der Schädelhöhle vergleichbar. Wenn eine Atrophie des Gehirns eintritt, so kommt es zu einem Hydrops ex vacuo in den Ventrikeln und Subarachnoidealräumen. In ähnlicher Weise liegt in seinem Falle eine primäre Atrophie der Hypophyse

vor und die drohende Lücke wird durch Ausdehnung der Safträume innerhalb des dürftigen, bindegewebigen Restes der Hypophyse kompensiert.

Es ist sehr wohl denkbar, daß das Primäre in Ponficks Falle eine Atrophie der Hypophyse war, denn das Organ ist auch kleiner als normal. Nur scheint uns das lockere, den »gewaltigen Hohlraum« erfüllende Bindegewebe nicht der Hypophyse anzugehören, sondern subarachnoidealer Herkunft zu sein. Die für die Ähnlichkeit dieses Falles mit dem unserigen sprechenden Tatsachen sind im obenstehenden Referate gesperrt gedruckt.

II. Über das Vorkommen von Plattenepithelhaufen in der Hypophyse.

Wir kommen zur Besprechung des für uns wichtigsten Ergebnisses der histologischen Untersuchung normaler Hypophysen. Der leichteren Übersicht halber verzichten wir auf die Beschreibung der einzelnen Fälle und geben eine zusammenfassende Darstellung der an denselben gewonnenen Resultate.

In Bezug auf die Häufigkeit des Vorkommens der Plattenepithelhaufen in der Hypophyse können wir nur die kompletten Serien verwerten, deren wir 20 angefertigt haben (den Ausgangsfall nicht eingerechnet). Bei Föten und Neugeborenen kann man aus später zu erwähnenden Gründen die Plattenepithelhaufen nicht sehen, es verbleiben daher 13 Erwachsene. Unter diesen sind 10mal Plattenepithelhaufen gefunden worden. Wir können somit sagen, Plattenepithelhaufen kommen in der Hypophyse des Erwachsenen sehr häufig, aber nicht regelmäßig vor.

Ihr ausschließlicher Sitz ist der Fortsatz und der nach vorn an denselben zunächst sich anschließende Teil der oberen Fläche des Hypophysenvorderlappens. In den Fig. III, IV, V, VI und VII sind die Plattenepithelhaufen als schwarze Punkte schematisch eingetragen. In zwei Fällen fanden sie sich in dem intermediär durch den Vorderlappen ziehenden, große Gefäße führenden Bindegewebsstrang (Fig. V, Pl. e. h. unten). Doch ist diese Lokalisation damit zu erklären, daß die großen Gefäße von der oberen Hypophysenfläche her sich in den Vorderlappen hineinbegeben und damit zugleich auch die daselbst liegenden Plattenepithelhaufen

(vergl. Fig. V). Mit Ausnahme dieser Stelle kommen Plattenepithelhaufen sonst nirgends im Vorderlappen vor, weder an seiner unteren noch hinteren Seite, weder im Gebiete der Rathke'schen Cysten noch im Hinterlappen. Diese scharf umschriebene Lokalisation ist durch die entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse leicht zu erklären (s. u.).

Aber selbst im Bereiche dieses umschriebenen Gebietes finden wir die Plattenepithelhaufen an bestimmten Stellen mit



Fig. 5.

einer größeren Vorliebe gehäuft. Eine solche Stelle ist zunächst die Gegend des Stielansatzes und die obere Hypophysenfläche (Fig. III, IV, V, VI, VII). Hier kommen die größten Gruppen vor. Doch gibt es auch Fälle, in denen gerade diese Stelle frei ist von Plattenepithelhaufen. Größere Anhäufungen von Plattenepithelinseln finden sich ferner in der Endanschwellung (Fig. III, IV), wobei sie auch in ihrem abgeknickten Anteile liegen können (Fig. III, IV, VII). Am spärlichsten finden sich die Plattenepithelhaufen im dünnen Anteile des Fortsatzes. Sie sind hier, ähnlich wie die Hypophysenzellhaufen selbst von länglicher Form

(Fig. III, IV), in der Regel nur einige wenige an Zahl, dafür gibt es aber selten Fälle, in denen sie hier fehlen. Innerhalb des Fortsatzes liegen die Plattenepithelhaufen in der Regel vorne in der Medianebene (Fig. VII: 3—10), doch können sie auch an der lateralen (6) und selbst hinteren Fläche (4) des Infundibulum gefunden werden. Fig. 5 stellt ein zu Beginn einer Sagittalserie tangential angeschnittenes Infundibulum dar, wobei *a* die vordere, *b* die laterale, *c* die hintere Fläche ist. In diesem Falle sieht man, wie zahlreich die Plattenepithelhaufen nicht nur vorn, sondern auch lateral und hinten am Infundibulum vorkommen können.

Die Zahl der Plattenepithelhaufen ist eine sehr wechselnde. In einem Falle wurden in der kompletten Serie nur 2 Plattenepithelhaufen gefunden. Es war das eines der jüngeren Individuen (20 Jahre). In anderen Fällen ist ihre Zahl eine sehr große, wie z. B. in dem in Fig. VII abgebildeten (45 Jahre). Doch kann man nicht behaupten, die Zahl der Plattenepithelhaufen nehme mit dem Alter zu, denn unsere drei negativen Fälle betrafen ein 19jähriges, ein 44jähriges und ein 55jähriges Individuum. Wohl aber läßt sich sagen, daß die Größe der einzelnen Plattenepithelhaufen mit dem Alter, wenn auch außerordentlich langsam, zunimmt, denn die größten Exemplare fanden sich bei den ältesten Individuen. Dieses Verhalten ist ein weiterer Beitrag zu der in einer früheren Arbeit (2) erwähnten Tatsache, daß gewisse rudimentäre Gebilde, zu denen ja auch die Pflasterepithelhaufen gehören, einer gewissen, wenn auch verlangsamten Fortentwicklung fähig sind.

Die Plattenepithelinseln liegen in der Regel im Hypophysengewebe, jedoch so, daß sie daselbst eigene, scharf umschriebene Anhäufungen bilden. Zuweilen kommen jedoch Plattenepithelhaufen eine kleine Strecke weit weg vom Hypophysengewebe vor, was namentlich an der lateralen und hinteren Wand des Infundibulum der Fall zu sein pflegt. Auch sieht man z. B. in Fig. VII in der Pia des Infundibulum Plattenepithelhaufen (3) oberhalb, also auch außerhalb der Endanschwellung liegen. Endlich sehen wir vereinzelte Plattenepithelhaufen auch im duralen Diaphragma sellae.

In dem in Fig. V dargestellten Falle befand sich ein [in der Figur nicht wiedergegebener] vom Fortsatze nach hinten

ins Infundibulum sich hinein erstreckender Zapfen (genau wie in der Fig. II, *Z*), der von einem sehr großen Plattenepithelhaufen eingenommen war. Es hatte den Anschein, als sei dieser, in einer eigenen, pialen Bindegewebshülle liegend, ins Infundibulum hinein versprengt.

In Anbetracht des beim Erwachsenen so häufigen Vorkommens der Plattenepithelhaufen (10 unter 13 Fällen), könnte es zunächst verwundern, daß wir dieselben weder beim Fötus, noch bei den 6 Neugeborenen gefunden haben. Sie müssen jedoch nach den Erfahrungen beim Erwachsenen sicher auch schon beim Neugeborenen vorhanden sein, nur ist uns die Möglichkeit, sie zu sehen, nicht gegeben. Wie schon oben betont, wachsen die Plattenepithelhaufen, wenn auch sehr langsam, fort. Am kleinsten müssen sie beim Neugeborenen (respektive Fötus) sein. Je kleiner aber der Plattenepithelhaufen ist, desto schwieriger ist es, ihn als solchen zu erkennen. Im Ausgangsfalle findet sich die Beschreibung des typischen Plattenepithelhaufens. Darnach besitzt derselbe eine peripher gelegene, komprimierte Basalzellenschicht mit kleinen, dichtstehenden, dunkelkernigen Zellen und im Zentrum große lichte Zellen mit ebensolchen Kernen und deutlichen Intercellularbrücken, also ein Stratum spinosum. An diesem hellen Zentrum ist der Plattenepithelhaufen schon bei schwacher Vergrößerung zu erkennen. Besteht jedoch ein Plattenepithelhaufen aus nichts anderem als bloß aus 2—3 Basalzellen, so haben wir kein Mittel in der Hand, ihn im dichten Gewirr der anderen Epithelzellen als solchen zu erkennen. Auf dieser Entwicklungsstufe dürften aber die Plattenepithelhaufen der Neugeborenen eben stehen und darum entzogen sie sich unserer Wahrnehmung.

In Bezug auf den typischen zelligen Aufbau der Plattenepithelhaufen können wir auf die im Ausgangsfalle gegebene Beschreibung verweisen. In allen Fällen fanden sich die aus reinen Basalzellen und die aus solchen und den dem Stratum spinosum angehörenden Zellen zusammengesetzten Haufen wieder. Man sieht ferner häufig eine Kombination beider Formen in der Weise, daß mitten in einem längeren Basalzellenstrange

eine kugelige Auftreibung auftaucht, die zahlreiche helle Stachelzellen führt. Ganze Gruppen solcher Plattenepithelstränge kommen namentlich am Stielansatz vor.

In einem Falle zeichneten sich alle in mäßiger Menge vorhandenen Plattenepithelhaufen dadurch aus, daß ihre Basalzellen nicht plattgedrückt, sondern kubisch waren und ein gut ausgeprägtes einschichtiges Lager bildeten. In einem anderen Falle waren wieder die zentral liegenden hellen Zellen besonders stark gebläht.

In fünf unserer zehn positiven Fälle waren die Plattenepithelhaufen in der verschiedensten Weise mit Hypophysiszellen und aus indifferentem Epithel bestehenden Bläschen kombiniert. So kehrten zunächst die im Ausgangsfalle beschriebenen Bilder wieder, wo ein Plattenepithelhaufen an seiner Peripherie durch einzelnstehende, große, helle Hypophysiszellen eingebuchtet war. Ferner kann in einem von Bindegewebe (Fig. 6, *B*) scharf umgrenzten Raume neben dem



Fig. 6.

Plattenepithel *(Pl. e. h.)* eine größere Gruppe von Hypophysiszellen *(Hyp. Z)* auftreten und ersteres tief ausbuchten. Innerhalb des Hypophysiszellhäufchens kann dann noch ein sekreterfülltes Lumen auftreten, welches von indifferenten Epithelzellen begrenzt ist.

Es kann ferner ein ausgebildeter Plattenepithelhaufen zunächst in einen Basalzellstrang und dieser in einen Hypophysiszellhaufen oder in einen hohlen, kolloidführenden Follikel übergehen, dessen indifferentes Epithel von den wohlcharakterisierten Hypophysiszellen ganz verschieden ist. Mit Rücksicht auf eine, weiter unten mitzuteilende Geschwulst sei auf das Vorkommen dieser Follikel und ihren kontinuierlichen Übergang in Pflasterepithel ganz besonders hingewiesen.

Außerdem sahen wir in drei Fällen mehrere Hypophysiszellen mitten in Plattenepithelhaufen verstreut liegen.

Zuweilen kann man in den Serien folgendes Verhalten beobachten. In einem, von einem typischen Plattenepithelhaufen eingenommenen Bindegewebsraum beginnen zuerst einzelne, dann immer zahlreichere Hypophysiszellen aufzutreten, in demselben Maße nehmen die Plattenepithelzellen immer mehr ab und verschwinden endlich ganz.

Beim ältesten, zur Untersuchung gelangten Individuum (86 Jahre) waren die Plattenepithelhaufen nicht nur am größten, sondern sie zeigten auch, ganz wie im Ausgangsfalle, Erscheinungen eines etwas gesteigerten Wachstums. Als solches sind nämlich jene, aus einem großen, typischen Plattenepithelhaufen nach verschiedenen Richtungen abgehenden Fortsätze anzusehen, deren Basalzellen hochzylindrisch geworden sind und ein scharf ausgeprägtes, einschichtiges, basales Lager bilden. Weiterhin kam es in einzelnen der größten Plattenepithelhaufen durch Aufquellung und Erweichung der zentral gelegenen Zellen zur Bildung eines mit Flüssigkeit erfüllten Plattenepithelcystchens (Fig. 2,*h*). Diese beiden Punkte sollen hier besonders betont werden, da wir ihnen in den, aus den Plattenepithelhaufen hervorgehenden Geschwülsten als ganz charakteristischen Eigenschaften begegnen werden.

Zum Schlusse sei hier noch besonders hervorgehoben, daß die Plattenepithelhaufen niemals epidermoidale Eigenschaften aufwiesen, da sich Keratohyalin, Hornschuppen, Talgdrüsen, Schweißdrüsen oder Haare niemals in denselben vorfanden.

So merkwürdig das Vorkommen von Plattenepithelhaufen in der Hypophysis auch zu sein scheint, so einfach ist dasselbe zu erklären. Es besteht diesbezüglich eine weitgehende Analogie mit der Schilddrüse, bei der diese Verhältnisse schon lange bekannt (die diesbezügliche Literatur findet sich in einer früheren Arbeit [2] zusammengestellt) und wohl fundiert sind. Darum seien sie hier ganz kurz angeführt. Die mittlere Schilddrüsenanlage entspringt am Foramen coecum der Zunge als hohler Kanal (Ductus thyreoglossus), aus dessen unterstem Ende durch lebhafte Zellwucherung der mittlere und wahrscheinlich auch der größte Teil der seitlichen Schilddrüsenlappen hervorgeht. Der Ductus thyreoglossus bildet sich später zurück, hinterläßt aber auf seinem ganzen Wege sehr häufig Epithelreste. Da diese sehr mannigfaltiger Natur sind, so sind auch die daraus entstehenden Geschwülste untereinander verschieden. Da ein Teil der Epithelreste aus Pflasterepithel besteht, so kommen hier unter anderen auch Pflasterepithelgeschwülste vor. Das hervorstechendste Moment ist aber, daß die Geschwülste nur dort liegen, wo naturgemäß auch die Epithelkeime sich finden und daß die Natur der Geschwülste mit der der Epithelreste vollkommen übereinstimmt.

Es soll unsere Aufgabe sein, von diesem Gesichtspunkte aus das Vorkommen von Plattenepithelhaufen in der Hypophysis in Einklang mit den entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen zu bringen.

Daß die Hypophysis aus einer Ausbuchtung des Schlundepithels hervorgeht, hat Rathke (1838) als erster behauptet. Doch verlegte er diese Ausbuchtung, später allgemein Rathke'sche Tasche genannt, in den entodermalen Kopfdarm. Diese Meinung ist vielfach akzeptiert worden, obwohl Rathke später (1861) dieselbe zurückgezogen hat. Erst 1875 haben Goette[1] und Mihalkovics gleichzeitig, aber an verschiedenem Materiale, die ektodermale Herkunft der Hypophysis erkannt.

Wir folgen im nachstehenden den Angaben Mihalkovics, der die Entwicklung der Hypophysis am Kaninchenembryo sorgfältig durchgeführt und an der Hand instruktiver Abbildungen erläutert hat.

Wir sehen in Fig. 7 zunächst die Anlage des Zentralnervensystems mit dem Vorder- *(I, v)*, Mittel- *(m)* und Hinterhirnbläschen *(h)*. Zwischen der ektodermalen primären Mundbucht *(u)* und dem entodermalen Kopfdarm *(f)* spannt sich noch die Rachenhaut *(r)*. Hoch oben und zugleich hinten befindet sich in der Mundbucht eine kleine Vertiefung *(h)*, der Hypophysenwinkel.

In II ist die Rachenhaut eingerissen und zugleich die Hypophysenanlage *(h)* zu einer kleinen Bucht vertieft. Bei *i* beginnt sich auch schon das Infundibulum zu vertiefen.

---

[1] Zitiert bei Kraushaar.

Einen weiteren Schritt nach vorne macht die Hypophysenanlage in III. Die kleine Bucht ist zur tiefen Hypophysentasche *(h)* (= Rathke'sche Tasche) geworden, welche mit einem geschichteten Zylinderepithel ausgekleidet ist.

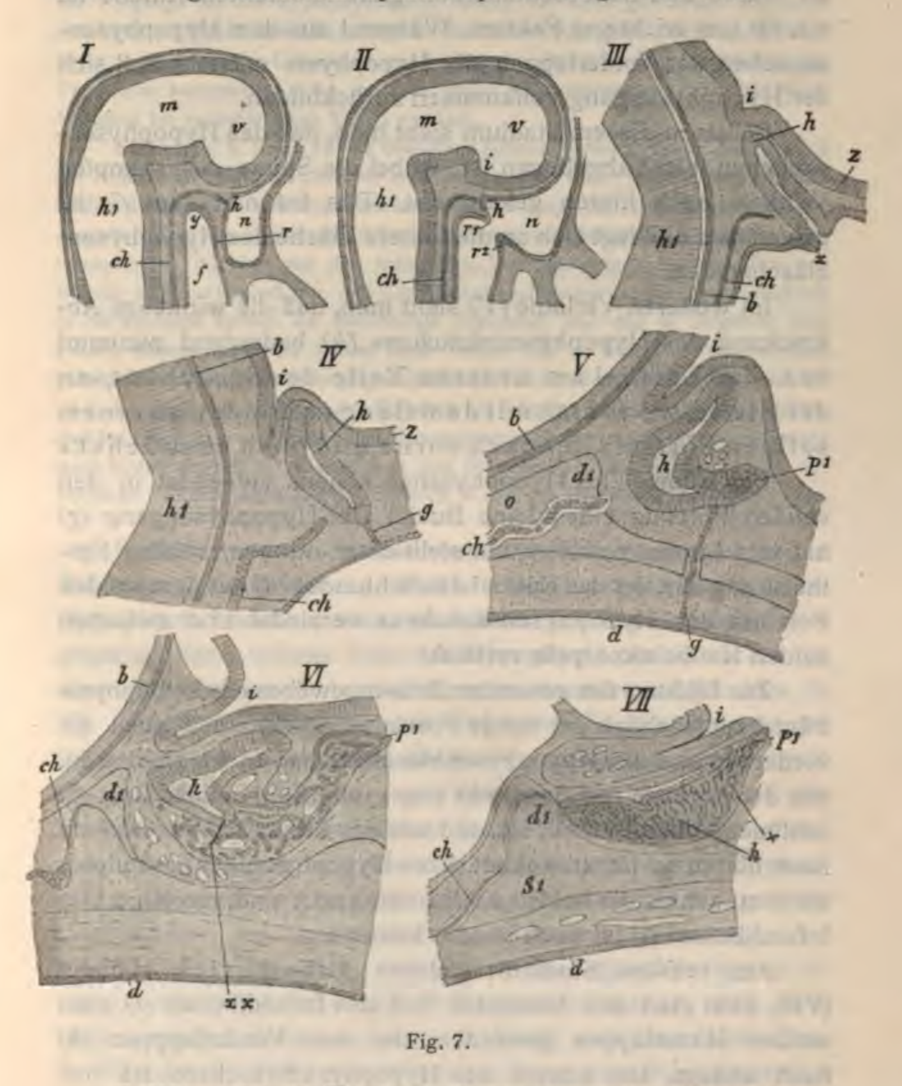


Fig. 7.

In IV hat sich die Tasche in ihrem oberen Anteile zu einem dickwandigen Hypophysensäckchen *(h)* mit geschichtetem Zylinderepithel ausgebildet, während der untere Teil den

schmalen Hypophysengang *(g)* bildet, mit sehr engem Lumen (in der Figur nicht wiedergegeben) und niedrig kubischem Epithel. Die Scheidung der Hypophysenanlage in diese zwei, an Masse und Zellbeschaffenheit ganz differenten Anteile ist ein für uns wichtiges Faktum. Während aus dem Hypophysensäckchen der Vorderlappen der Hypophysis entsteht, soll sich der Hypophysengang vollkommen zurückbilden.

Schon in diesem Stadium sieht man, daß das Hypophysensäckchen leicht abgebogen ist, wobei die Spitze des stumpfen Winkels nach hinten gekehrt ist. Das Infundibulum *(i)* ist gewachsen und legt sich an die hintere Fläche des Hypophysenbläschens an.

Im weiteren Verlaufe *(V)* sieht man, daß die winkelige Abknickung des Hypophysensäckchens *(h)* bedeutend zunimmt und »das Epithel am unteren Teile des Säckchens, an der Stelle, wo es sich mit dem Gang verbindet, zu einem soliden Fortsatz (p_1) nach vorne und oben auswächst.«

Das Lumen des Hypophysensäckchens entsendet in den soliden Fortsatz eine kleine Bucht. Der Hypophysengang *(g)* hat sein Lumen verloren und stellt einen dünnen, soliden Epithelstrang dar, der das Epithel des Schlundes *(d)* mit dem soliden Fortsatz des Hypophysensäckchens verbindet und zwischen beiden Keilbeinknorpeln verläuft.

Zur Bildung des gesamten Drüsengewebes der Hypophysis trägt hauptsächlich der solide Fortsatz und zum Teil auch die vordere Wand des Hypophysenbläschens bei. In VI sieht man, wie der Fortsatz (p_1) bereits in eine große Zahl solider Drüsenschläuche umgewandelt ist, und wie das Lumen *(h)* exzentrisch nach hinten zu liegen kommt. Vom Hypophysengang ist nichts mehr zu sehen, die beiden Keilbeinknorpeln sind vereinigt. Das Infundibulum *(i)* ist noch in toto kanalisiert.

Am reifsten Stadium, welches Mihalkovics abbildet (VII), sieht man den hintersten Teil des Infundibulum *(i)* zum soliden Hinterlappen geworden, der dem Vorderlapppen *(h)* flach anliegt. Das Lumen des Hypophysenbläschens ist vorhanden und entsendet noch immer einen kleinen Fortsatz ins Drüsengewebe. Der am meisten nach vorne (oben) vorgeschobene Drüsenfortsatz (p_1) zieht entlang der vorderen Fläche des Infun-

dibulums hinauf. Daselbst sind die Drüsenschläuche parallel angeordnet, im eigentlichen Vorderlappen dagegen regellos.

Schon W. Müller[1] (1871) fand an einem sehr vielfältigen Materiale, daß die Vorgänge bei der Hypophysenentwicklung bei allen Kranioten sich nach dem gleichen Typus abspielen. Und in der Tat, wenn man die nach Mihalkovics erschienenen Untersuchungen über die Hypophysenentwicklung zum Vergleiche heranzieht, sieht man, in welch übereinstimmender Weise dieser Vorgang bei verschiedenen Tieren verläuft.

So findet z. B. Kraushaar denselben soliden Fortsatz und die Abknickung der Anlage bei der Maus und den anderen Nagern. Gaupp gibt von Sauriern Bilder, die zum Teil wie eine Wiederholung der von Mihalkovics publizierten aussehen. Die von Salzer am Schwein gewonnenen Resultate stimmen in allen wesentlichen Punkten mit den bisherigen Untersuchungen überein. Für uns wichtig ist seine Bemerkung, daß das Epithel des Hypophysenganges unmerklich in das kubische Epithel der Mundhöhle übergehe, und daß er nirgends eine scharfe Grenze zwischen beiden fand. Ferner sah er beim Meerschweinchen einen weiten Gang vom Hypophysenlumen in den soliden Fortsatz eintreten.

Etwas abweichend ist der Vorgang bei Vögeln. Economo sah nämlich, daß bei Hühnchen und Taube das Hypophysensäckchen nach vorne und nicht nach hinten abgeknickt werde, und daß Drüsenschläuche nicht nur aus der vorderen, sondern auch aus der hinteren Wand des Bläschens hervorsprossen.

Suchen wir die vorgebrachten entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen zur Erklärung unserer Plattenepithelbefunde in der Hypophysis heranzuziehen, so müssen wir uns zunächst vergegenwärtigen, welche Teile der Hypophysis des Erwachsenen einerseits und des Embryo anderseits einander entsprechen. In VII (Fig. 7) ist zu sehen, daß der solide Fortsatz *(p^1)* in der Richtung nach vorne (oben) ein Stück weit längs der vorderen Fläche des Infundibulum gegen die Hirnbasis hinzieht und wir sind berechtigt, diese äußerste Spitze des soliden Fortsatzes, insoferne sie höher liegt als das noch sichtbare Hypophysenlumen, mit demjenigen Teile der erwachsenen Hypophysis zu identifizieren, den wir als »Fortsatz« beschrieben haben.

In Fig. 7, V ist es zu sehen, daß der Hypophysengang an der unteren Fläche des soliden Fortsatzes inseriert, und zwar nicht an seiner Spitze, sondern ein Stück weit hinter derselben. In VII wäre die Stelle der ehemaligen Hypophysenganginsertion

---

[1] Zitiert bei Kraushaar.

in die Gegend der mit x bezeichneten Stelle zu verlegen. Diese Gegend entspricht beim Erwachsenen ungefähr der oberen Fläche der Hypophyse, respektive der Übergangstelle des Fortsatzes in dieselbe. Diese Gegend ist es aber zugleich, wo die größten Ansammlungen von Plattenepithelhaufen beim Erwachsenen zu finden waren.

Wir haben somit gefunden, daß gerade dort, wo beim Embryo der Hypophysengang am Vorderlappen inseriert, sich beim Erwachsenen Plattenepithelhaufen finden. Das deutet mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß die Plattenepithelhaufen nichts anderes sind, als Reste des Hypophysenganges selbst. Es handelt sich nur noch darum, ob wir berechtigt sind, dem Hypophysengangepithel die Qualität von geschichtetem Pflasterepithel zuzuerkennen. Soviel ist sicher, daß das Epithel des Hypophysenganges von dem des Hypophysenbläschens different ist. Das wird von allen Autoren betont. Der Hypophysengang besitzt somit nicht die Qualitäten, Hypophysengewebe zu bilden und verfällt der Rückbildung. Dagegen scheint er dem Epithel der Mundbucht ganz nahe zu stehen, in das er unmerklich und ohne scharfe Grenze übergeht (Salzer). Würde der Hypophysengang in toto persistieren, so wäre zu erwarten, daß er zur Bildung eines mit Pflasterepithel ausgekleideten Kanales führen würde. Ein solcher Fall ist uns jedoch nicht bekannt geworden. (Wohl aber kommen mit Pflasterepithel ausgekleidete Kanäle als Reste des Ductus thyreoglossus vor.)

Daß dieses Vorkommnis bei der Schilddrüse ein häufiges ist, bei der Hypophyse aber bisher noch nicht beobachtet wurde oder bloß außerordentlich selten ist, dürfte in folgendem seinen Grund haben. Sowohl die Schilddrüse als auch die Hypophyse dürften phylogenetisch aus einer Drüse mit äußerer Sekretion hervorgegangen sein. Von diesem ehemaligen Typus hat sich die Hypophyse jedoch schon viel weiter entfernt als die Schilddrüse. Zum Beweis dessen finden wir im Schilddrüsenparenchym die Follikel noch durchwegs hohl, wie bei allen Drüsen mit äußerer Sekretion, zugleich aber schon geschlossen, so daß eine Abfuhr des Sekretes nicht mehr möglich ist. In der Hypophysis kommen dagegen hohle Follikel nur noch in verschwindender Anzahl vor, während die Mehrzahl derselben aus

soliden Zellansammlungen besteht. Damit im Einklang steht auch die Tatsache, daß der ehemalige Ausführungsgang der Schilddrüse noch recht häufig als hohler, allerdings fragmentierter Kanal persistiert, während der ehemalige Ausführungsgang der Hypophysis (in dieser Form wenigstens) niemals mehr oder nur äußerst selten der Rückbildung entgeht.

Wohl aber finden sich, wie wir schon bewiesen zu haben glauben, Reste des Hypophysenganges recht häufig in Form von kleinen, auf ein beschränktes Gebiet der Hypophysis verstreuten soliden Plattenepithelhaufen vor.

Die Tatsache, daß die Ansatzstelle des Hypophysenganges recht klein, das Gebiet, in dem sich Plattenepithelzellen finden, bei aller Beschränktheit derselben, jedoch viel größer ist, erklärt sich zwanglos damit, daß bei der regen Neubildung von Drüsengewebe im soliden Fortsatze auch gewisse Verschiebungen der Zellstränge stattfinden, und daß dabei die zunächst auf einen kleinen Fleck beschränkten Hypophysengangreste bis zu einem gewissen Grad verstreut werden.

Vergleichen wir, wie die feineren histologischen Details an unseren Platenepithelhaufen zu der oben ausgesprochenen Meinung über ihre Herkunft passen, so finden wir folgendes betonenswert. Wir haben in mehreren Fällen gesehen, daß Hypophysenzellen und Pflasterepithelzellen in einem gemeinsamen, von Bindegewebe begrenzten Alveolus sich fanden und hiebei in der mannigfaltigsten Weise neben und durcheinander lagen. Aus diesen Umstande hat Saxer geschlossen, daß beide Zellarten identisch seien und nur verschiedene Sekretionsstadien darstellen. Diese Annahme trifft nicht zu, da eine typische Drüsenzelle in keinem Stadium der Sekretion zu einer typischen Pflasterepithelzelle mit Intercellularbrücken werden kann. Dieser Befund erklärt sich vielmehr in folgender Weise. Es muß beim Embryo eine Stelle geben, wo die Hypophysengang- (späteren Pflasterepithel-) Zellen unmittelbar an die Zellen des Hypophysensäckchens (spätere Hypophysenzellen) anstoßen. Denken wir uns, daß bei der später erfolgenden Vermehrung der Zellen und der durch das Bindegewebe herbeigeführten Abteilung derselben in einzelne Stränge und Haufen dieses unmittelbare Nebeneinander der beiderlei Zellen in einzelnen Strängen beibehalten wird, so

muß dann Pflasterepithel und Drüsenepithel von einem gemeinsamen Bindegewebe umgeben, in einem Alveolus unmittelbar nebeneinander zu liegen kommen. Diese Tatsache wäre schon allein für sich, auch ohne die anderen angeführten Gründe, genügend, um die Abkunft der Plattenepithelzellen vom Hypophysengang und die Eigenschaft derselben, ein geschichtetes Pflasterepithel zu produzieren, zu beweisen.

Das übereinstimmende Verhalten des Ductus thyreoglossus und des Hypophysenganges geht so weit, daß dieser wohl vorwiegend, nicht aber ausschließlich aus geschichtetem Pflasterepithel bestehende Zellhaufen hinterläßt. Wir haben nämlich, wie oben betont, mehrmals das geschichtete Pflasterepithel nicht nur mit Hypophysenzellen, sondern auch mit kleinen kolloidführenden und aus indifferentem Epithel bestehenden Bläschen in einem gemeinsamen, von Bindegewebe begrenzten Alveolus angetroffen, wobei selbst ein kontinuierlicher Übergang des einen Epithels in das andere zu beobachten war. Dieser Umstand beweist, daß auch diese indifferenten Bläschen vom Hypophysengang abstammen müssen. Bei Hund und Katze besteht übrigens der Fortsatz vorwiegend aus lumenbildendem Drüsengewebe. Solche drüsige Anhangsgebilde finden sich an den Resten des Ductus thyreoglossus sogar recht häufig.

Bevor wir die Besprechung der embryonalen Verhältnisse abschließen, wäre noch folgender Punkt hervorzuheben. Wie in der Fig. 7 (V, VI und VII) zu sehen ist, entsendet das Lumen des Hypophysensäckchens eine kleine Bucht in den soliden Fortsatz. Diese Bucht scheint bei anderen Tieren weit größer zu sein, denn Salzer gibt z. B. an, beim Meerschweinchen trete vom Hypophysenlumen ein weiter Gang in den soliden Fortsatz ein. Dieser ist somit bis zu einem gewissen Grade doch auch kanalisiert. Wenn sich auch dieser Gang im Laufe der Entwicklung immer mehr zurückbildet, so ist es doch möglich, daß kleine Reste desselben sich als Cystchen erhalten. Dieselben wären dann im Verlaufe jener Linie zu suchen, die in VI (Fig. 7) die Spitze dieser kleinen Bucht (bei *xx*) mit der des soliden Fortsatzes p_1 verbindet und axial in letzterem

verläuft, mit Ausnahme vielleicht der äußeren Spitze selbst, die niemals hohl war. In dieser Linie liegen aber jene Flimmercystchen, die wir (wie auch andere s. o.) am Stielansatz und auch etwas vor demselben im Hypophysenkörper selbst, nahe seiner oberen, respektive vorderen Fläche gesehen haben. Diesen Cystchen scheint es eigen zu sein, daß sie ein Flimmerepithel dauernd beibehalten.

Da aber, wie wir oben gesehen haben, auch der Hypophysengang cystische Formationen hervorzubringen vermag, so muß daran gedacht werden, ob die in Rede stehenden Cystchen nicht auch aus dem Hypophysengange entstehen könnten, wobei dessen medianer Verlauf und Beziehung zum Fortsatz diese Vermutung zu unterstützen scheinen.

Fassen wir das wichtigste Ergebnis des Vergleiches der histologischen und entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen zusammen, so könnte man sagen, daß aus nicht involvierten Resten jenes Anteiles des Hypophysenganges, der am Vorderlappen der Hypophyse inseriert, Plattenepithelhaufen entstehen, die infolgedessen innerhalb eines beschränkten Bezirkes des Hypophysenvorderlappens anzutreffen sind und daselbst nicht nur als isolierte Haufen, sondern auch innerhalb eines von Bindegewebe begrenzten Alveolus mit Hypophysenzellen oder indifferenten Bläschen vermischt vorkommen.

III. Intracranielle Epidermoide und Dermoide.

Als wir zur Verwertung der fast als normal zu bezeichnenden Plattenepithelbefunde in der Hypophysis auf pathologischem Gebiete übergingen, mußte in erster Linie an die Cholesteatome gedacht werden. Dies um so mehr, als Bonorden schon vor längerer Zeit die Vermutung ausgesprochen hatte, daß dieselben aus an die Hirnbasis versprengten Epidermiszellen hervorgehen, die vom Epithel der Hypophysentasche abstammen und mitsamt der Hypophysis an die Hirnbasis gelangen. Es war das eine bloße Vermutung, denn Bonorden hatte von der Tatsächlichkeit des Vorkommens von Plattenepithel in der Hypophysis keine Kenntnis. Ein weiterer Grund

zur Annahme, aus den gefundenen Plattenepithelhaufen könnten sich Cholesteatome entwickeln, war der, daß gerade in letzterer Zeit einige Autoren die Auskleidung der Cholesteatome als typisches geschichtetes Pflasterepithel mit Intercellularbrücken beschrieben.

Es wurde infolgedessen eine Reihe von Cholesteatomen, die im Museum des Wiener pathologisch-anatomischen Institutes aufgehoben werden, einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Obwohl uns diese Untersuchungen zu dem Resultate geführt haben, daß die Cholesteatome nicht aus dem Plattenepithel in der Hypophysis hervorgehen, so möchten wir doch die an den Cholesteatomen gesammelten Erfahrungen hier wiedergeben und dabei einiges Neue hinzufügen. So wird sich auch von selbst ergeben, wie groß der Gegensatz in Bezug auf Topographie und Histologie zwischen den Cholesteatomen einerseits und jenen Hypophysengang-geschwülsten andrerseits ist, die in der Tat aus den Plattenepithelhaufen der Hypophysis hervorgehen und die wir im 4. Abschnitte beschreiben werden.

Da Bostroem die Literatur des Cholesteatoms in seiner bekannten Arbeit in erschöpfender Weise abgehandelt hatte, so wird es hier genügen, dieselbe nur flüchtig zu skizzieren und die nach Bostroem noch dazu gekommenen Arbeiten zu berücksichtigen.

Das Cholesteatom wurde unter diesem Namen zuerst von Johann Müller (1838) und gleichzeitig von Cruveilhier als »tumeurs perlées« beschrieben. Remak (1854) hat dann das Cholesteatom auf embryonale Abschnürungen von Oberhautzellen zurückgeführt, eine Erklärung, die vielfach bestritten wurde, bis sie sich endlich, wie wir sehen werden, nach Dezennien als die allein mögliche erwies.

Das Cholesteatom besitzt eine dünne, bindegewebige Hülle, die innen eine oft stark komprimierte Lage geschichteter Pflasterepithelien aufweist. Der charakteristische Inhalt besteht aus den vom Balg produzierten Schüppchen, die nichts anderes als abgestoßene und desquamierte Epithelzellen sind.

So einfach nun der Bau des Cholesteatoms ist, so mannigfaltig sind die Erklärungsversuche desselben gewesen. Diesbezüglich hat folgender, von Ludwig Pick auf einem anderen Gebiete geäußerter Satz auch für das Cholesteatom seine volle Berechtigung: »Will man die Bedingungen der Anlage einer Geschwulst — ob angeboren oder erworben — erforschen, so ist diese Aufgabe um so einfacher, je komplizierter die Neubildung sich zusammensetzt, und um so komplizierter, je einfacher der Tumor sich auf-

baut. Das klingt paradox. Nichtsdestoweniger aber hat es mit diesem Satze seine Richtigkeit«. So ist es auch mit dem Cholesteatom. Finden sich nämlich in der epithelialen Auskleidung seines Balges außer dem geschichteten Pflasterepithel noch Haare, Talg- und Schweißdrüsen (sog. haarhaltige Cholesteatome oder Dermoide Heschl), so wird jedermann die Abstammung vom Hautblatt zugeben. Ist aber die epitheliale Auskleidung eine einfache, d. h. bloß aus einem geschichteten Pflasterepithel bestehende (Cholesteatome oder Epidermoide Heschl), ohne sonstige Anhangsgebilde, so erweitert sich das Gebiet der Erklärungsversuche ganz bedeutend und Irrtümer sind unvermeidlich. »Das eine haben die bisherigen Publikationen gezeigt, daß die Untersuchung der Perlgeschwülste nicht so einfach ist und daß man dabei mannigfachen Täuschungen ausgesetzt ist«, sagt Blasius mit Recht.

Die von Remak geäußerte Meinung wurde dann auch sehr bald von Virchow verworfen, da noch niemand die supponierte Abschnürung von Epithelzellen verfolgen konnte. Das Cholesteatom sei zwar epidermoidaler Natur, aber es entstehe aus den Bindegewebszellen und stelle so den Typus einer heterologen Geschwulst dar.

Dagegen zählt Rokitansky das Cholesteatom zu den Epidermoidalbildungen, F. Schuh zu den Atheromen, Billroth zu den angeborenen Dermoiden. Wegen des gelegentlichen Vorkommens von Haaren in den Cholesteatomen bei sonst gleich bleibenden Eigenschaften hält sie Ziegler für epidermoidale Gebilde.

Folgende, sowohl der Remak'schen als auch der Virchow'schen widersprechende Meinung äußerte Klebs: Das Cholesteatom sei der Typus eines reinen Endothelioms, die dasselbe zusammensetzenden Zellen seien Endothelzellen. Wäre das Cholesteatom ektodermaler Abkunft, so müßte man Stachel- und Riffzellen in ihnen erwarten, die hier aber nicht vorkommen; doch sah er auch keine besondere Wandauskleidung mit Endothelzellen. Den Fall von Ziegler bezeichnet er nicht als Cholesteatom, sondern als Dermoid, das nur äußerlich einem Cholesteatom ähnlich sei. Es gäbe somit endo- und epitheliale Cholesteatome.

Thoma zieht die Möglichkeit einer Metaplasie von Endothelien zu Epithelien in Betracht, und Birch-Hirschfeld vermutet, das Cholesteatom entstehe aus den Perithelien der Gefäße. Gläser will sogar gesehen haben, wie das Cholesteatom aus der endothelialen Auskleidung der Subarachnoidealräume entstehe. Vermutlich lagen ihm die konzentrisch geschichteten Endothelzellballen vor, die wir oben als manchmal in den Subarachnoidealräumen vorkommend beschrieben haben (s. o.), die aber mit einem beginnenden Cholesteatom nur eine äußerliche Ähnlichkeit besitzen. Die endotheliale Natur der Cholesteatome wurde kurze Zeit von Beneke (1) gestützt, da er bei der Versilberung fand, daß die Cholesteatomschüppchen sich genau wie Endothelien durch feine, schwarze Linien begrenzen. Doch leugnet er das Vorkommen epidermoidaler Perlgeschwülste nicht. Den gleichen Standpunkt nimmt auch Nehrkorn ein, der ein Cholesteatom gleichfalls unter dem Namen »Endothelperlgeschwulst« beschrieb.

In diesen, durch zahlreiche und ganz divergente Meinungsäußerungen verwickelten Fragenkomplex brachte erst Bostroem Klarheit. Über seine sehr eingehenden Untersuchungen kann hier nur das Wichtigste kurz referiert werden. Er wies in einem Cholesteatom eine aus stark komprimiertem, geschichtetem Pflasterepithel bestehende Wandauskleidung nach, die höchstens aus drei Zellreihen bestand. In der obersten fanden sich Keratohyalinkörner und die Schüppchen gaben zum Teil Hornreaktion. Das Cholesteatom sei somit ein typisches Epidermoid (Heschl) und gehe aus versprengten Epidermiszellen hervor. Der Weg der Versprengung sei nicht die Hypophysenanlage, denn das würde nur die Cholesteatome in der Hypophysengegend erklären. Es sind das vielmehr Epidermiskeime der Kopfregion, welche gelegentlich der beiden sekundären Einschnürungen der Hirnbläschen an die Hirnbasis gelangen. Daß die Versprengung der Epidermiszellen gerade gelegentlich der sekundären Einschnürungen der Hirnbläschen erfolgt, könne daraus geschlossen werden, daß das Cholesteatom regelmäßig in jenen zwei Regionen vorzukommen pflege, die jenen Einschnürungen entsprechen. Diese Stellen sind: 1. die Umgebung von Pons, Medulla oblongata und Kleinhirn, 2. der Raum zwischen Riechlappen und corpora candicantia. Ferner betont Bostroem den pialen Sitz der Cholesteatome und die von der Pia herrührende Bindegewebskapsel derselben. Endlich fand er, daß der Cholesteatombalg stellenweise vollständig fehle. Darin liegt wahrscheinlich der Grund, warum manche Autoren von einer epithelialen Auskleidung nichts gesehen haben.

Nach Bostroem erschienen noch folgende Arbeiten. Benda (1) publizierte zwei Fälle von Cholesteatom und fand in denselben als erster, daß das auskleidende Epithel aus Stachel- und Riffzellen bestehe. Darin ist eine weitere sehr wichtige Stütze der epidermoidalen Natur des Cholesteatoms zu erblicken. Bezüglich der Herkunft denkt aber Benda an eine Metaplasie des Hirnventrikelepithels zu Epidermiszellen, eine Meinung, welche keinen Anklang fand.

Durch die Arbeit Bostroem's sah sich ferner Beneke (2) (s. o.) veranlaßt, seine »Endothelperlgeschwulst« einer Revision zu unterziehen. Das Resultat derselben war, daß er seinen früheren Standpunkt, das Cholesteatom sei endothelialer Natur, verließ und sich zur Meinung derer bekehrte, die es als Epidermoid bezeichnen. Ja er fand jetzt sogar, daß die epitheliale Auskleidung seines Tumors aus Stachel- und Riffzellen bestehe. Leider scheinen die anderen Anhänger der endothelialen Natur des Cholesteatoms dem Beispiele Beneke's nicht gefolgt zu sein oder die Arbeit Bostroem's nicht genügend beachtet zu haben. Außer Benda und Beneke fand später nur noch Blasius Stachel- und Riffzellen in einem Cholesteatom des Balkens. Diese seltene Lokalisation erklärte Bostroem als zu der oben unter 2. erwähnten Gruppe gehörend, wobei der Keim bloß durch sekundäre Wachstumsverschiebung auf den Balken zu liegen komme. Dagegen denkt Blasius an eine Keimabschnürung gelegentlich des Verschlusses des Medullarrohres.

Nach all dem sollte man annehmen, daß die ausschließlich epidermoidale Natur und Herkunft der Cholesteatome bald allgemeine Anerkennung

gefunden habe[1], und die endotheliale Theorie definitiv verlassen wäre. Doch zeigt es sich, daß der jüngst von Ribbert (2) geäußerte Satz: »Es gibt nur ein Cholesteatom« (nämlich ein epidermoidales) noch nicht als Ausdruck einer allgemein anerkannten Tatsache anzusehen sei.

So drückt z. B. Blasius seine Verwunderung darüber aus, daß Frank, dessen Arbeit schon nach der von Bostroem erschien, noch die endotheliale Natur der Cholesteatome propagiere.

Von weit schwerwiegenderer Bedeutung ist aber die Tatsache, daß in der »Lehre von den Geschwülsten« von Borst und im Atlas der pathologischen Histologie von Dürck, also in zwei neuen Werken, die sich mit Recht einer großen Verbreitung erfreuen, in Bezug auf das Cholesteatom ein veralteter Standpunkt eingenommen wird.

Borst erscheint der Ursprung des Cholesteatoms vom Endothel der Subarachnoidealbälkchen oder vom Perithel der pialen Gefäße so gut wie sichergestellt und darum bespricht er die Cholesteatome bei den Endotheliomen. Die Cholesteatomschüppchen seien denen der Epidermis nur ähnlich, die am meisten peripher liegenden, jüngsten, häutchenartigen Gebilde gleichen jedoch am meisten Endothelien und geben, von der Fläche gesehen, »jene polygonale Felderung, die wir als charakteristisch endotheliales Mosaik kennen«. Gegen die epidermoidale und überhaupt epitheliale Natur des Cholesteatoms spräche der Mangel an Verhornung, Keratohyalin und fibrilläre Protoplasmanatur der Zellen. In den Meningen kämen zwar epidermoide Gewächse vor, doch sei der von Bostroem geforderte Nachweis von Epidermis nicht für alle Fälle zu erbringen. Die Bezeichnung Cholesteatom will er in erster Linie und ausschließlich für das meningeale Endotheliom, »die reinste celluläre Form des Endothelioms« (Klebs) reserviert wissen, während er die meningealen Epidermoide bloß »cholesteatomartige« Geschwülste nennt. Leider findet sich in dem sonst so reich illustrierten Werke kein Bild von einem »endothelialen Cholesteatom«.

Dürck ist ebenfalls der Meinung, daß die Cholesteatome nur zum Teil Epidermoide, zum größeren Teil aber Endotheliome seien, die aus dem Endothel der Subarachnoidealräume, respektive der Lymphgefäße hervorgehen. Das ein solches, angeblich endotheliales Cholesteatom darstellende Bild scheint uns aber nichts anderes zu sein, als ein Cholesteatom, dessen epithelialer Balg gerade an der abgebildeten Stelle fehlt, ein Vorkommnis, auf das Bostroem ganz besonders aufmerksam macht.

Wir gehen nun zur Beschreibung der von uns untersuchten 15 Fälle von intracraniellen Cholesteatomen über. Von diesen wurden neun mikroskopisch, die übrigen sechs aus Schonung für die Präparate bloß makroskopisch untersucht. Von den

[1] Anmerkung bei der Korrektur: Graeffner (Berl. Klin. Woch. Nr. 51, 1904, S. 1318) stellt sich entschieden auf Bostroem's Seite. Leider konnte sein Fall hier nicht mehr berücksichtigt werden.

neun mikroskopisch untersuchten erwiesen sich fünf als einfache Cholesteatome oder Epidermoide und vier als sogenannte haarhaltige Cholesteatome oder Dermoide.

In Anbetracht dessen, daß Cholesteatome schon vielfach untersucht und publiziert wurden, wollen wir uns bei der Mitteilung unserer Fälle kurz fassen und dabei nur jene Punkte besonders berücksichtigen, die uns neu oder noch unentschieden erscheinen oder aber uns mit Rücksicht auf die später zu besprechenden Hypophysengangsgeschwülste interessieren. Die Fälle werden in chronologischer Reihenfolge angeführt.

Technik. Es handelt sich in allen Fällen um alte Spirituspräparate. Die kleinen, zur histologischen Untersuchung entnommenen Stückchen wurden in Paraffin eingebettet, mit Haemalaun-Eosin, van Gieson, Kresofuchsin (Elastikafärbung), ferner nach Gramm-Weigert und mit Heidenhein's Eisenhaematoxylin gefärbt.

Fall 1. Epidermoid am Balken von einer 21jährigen Frau (Museal Nr. 2811, Protokoll Nr. 692, Sektion 42330 vom Schuljahre 1860/61). (Die klinischen Daten über diesen Fall finden sich in einer älteren Arbeit von Angelus Mayer.)

Der kugelige, gänseeigroße Tumor sitzt genau median auf der vorderen Hälfte des Balkens. Er ist beiderseits tief in die Hemisphären eingepreßt und drückt das verdünnte Genu corporis collosi stark nach abwärts. Sein oberer Rand ist 1 *cm* von der Mantelkante entfernt. Im Bereiche des Tumors fehlt der Gyrus fornicatus und die anderen Windungen sind verdrängt. Die Windungen an der Konvexität des Stirnhirns sind abgeplattet. Der Tumor zeigt einen perlartigen Glanz, besitzt eine äußerst zarte Membran und exquisit geschichteten Inhalt.

Mikroskopisch erweist sich die zarte, den Tumor umhüllende Membran als aus pialem Bindegewebe (Fig. 8, *Ab*) bestehend, welches nach außen unmittelbar an das Hirngewebe angrenzt (van Gieson) und nach innen zu ein 2—7schichtiges typisches Pflasterepithel *(Pfl. e.)* trägt. Die Basalzellen *(a)* sind platt, klein und besitzen dunkle Kerne. In den darauffolgenden Schichten sind die Zellen größer, ihre Kerne heller; in der obersten Lage finden sich Keratohyalinkörnchen führende Zellen *(c)*. Unter Verlust der Kernfärbung werden die Zellen zentralwärts immer niederer, bis sie zu jenen polygonalen, in Schichten gelegenen Plättchen geworden sind, aus denen sich die gesamte Cholesteatommasse zusammensetzt. Stellenweise

fehlt das auskleidende Epithel vollständig und die Schüppchen liegen direkt dem Bindegewebe an.

Bei der Färbung nach Gram-Weigert geben die Schüppchen nur teilweise die Hornreaktion, dagegen haben die Keratohyalinkörnchen eine blauschwarze Farbe angenommen und treten scharf hervor. Intercellularbrücken und Protoplasmafasern sind bei dieser Färbung nicht darstellbar.

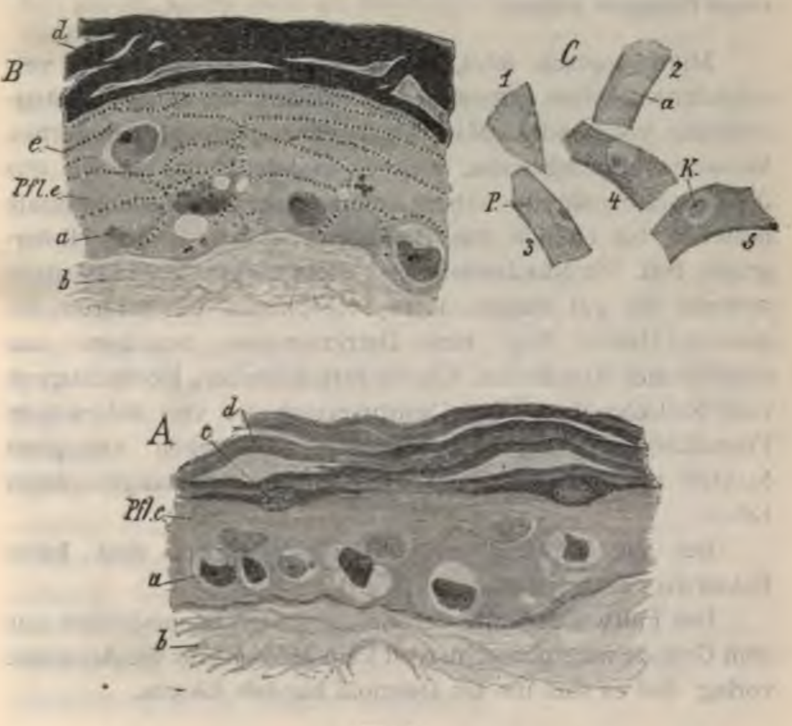


Fig. 8.

Dagegen lassen sich mit Heidenhain's Eisenhaematoxylin (Fig. 8 *B*) die Intercellularbrücken an jeder beliebigen Stelle mit erstaunlicher Klarheit darstellen. Stellenweise ist das Epithel so sehr plattgedrückt, daß die Intercellularräume kaum sichtbar sind, und dementsprechend die Brücken sehr kurz, fast punktförmig werden (Fig. 8, *B. e.*). An solchen Stellen sieht man die Zellgrenzen durch je eine Reihe schwarzer, in regel-

mäßigen Abständen stehender Körnchen angedeutet. Auch die Keratohyalinkörner nehmen hier eine schwarze Farbe an.

Fall 2. Vereitertes Cholesteatom des Pons von einer 24jährigen Handarbeiterin (Museal Nr. 3417 vom 16. Juni 1876).

Die über haselnußgroße Perlgeschwulst liegt im Bereiche des rechten Brückenarmes, in die Substanz des Pons eingedrückt, und ist ringsherum von eitriger Flüssigkeit umgeben.

Mikroskopisch fehlt, zumindest an den aus sieben verschiedenen Stellen entnommenen Stücken, die epitheliale Auskleidung vollständig. Man sieht ganz peripher ein derbes, kernarmes Bindegewebe, welches in dem Maße, als wir uns dem Krankheitsherde nähern, immer mehr Rundzelleninfiltrate aufweist, bis endlich das Bindegewebe ganz in den Hintergrund tritt. Die Rundzellen sind stets einkernig und besitzen zumeist ein gut ausgebildetes Protoplasma. Im Zentrum des ganzen Herdes liegt eine Detritusmasse, bestehend aus nekrotischen Rundzellen, Cholestearinkristallen, Hornschuppen und Kalkkörnchen. Die Detritusmasse ist von zahlreichen Fremdkörper-Riesenzellen umgeben, die neben amorphen Massen oft auch Cholestearinkristalle in sich aufgenommen haben.

Bei der Färbung nach Gram-Weigert sind keine Bakterien nachweisbar.

Der Fall wurde unter den Epidermoiden hauptsächlich aus dem Grunde untergebracht, weil kein Moment für die Annahme vorlag, daß es sich um ein Dermoid handeln könnte.

Fall 3. Epidermoid des Kleinhirns von einem 34jährigen Taglöhner (Museal Nr. 4774 vom 28. Jänner 1887). Klinische Diagnose (Klinik Meynert): Paralysis ascendens.

Zwischen Pons und Medulla oblongata einerseits und der linken Kleinhirnhemisphäre andrerseits liegt, bedeckt von der Arachnoidea, ein kleinhühnereigroßes, typisches Cholesteatom. Dasselbe ist von unten und vorn her in die linke Kleinhirnhemisphäre so eingepreßt, daß diese als eine Kappe von oben hinten das Cholesteatom bedeckt. Die linke Hälfte des Pons und die Medulla oblongata sind abgeplattet, letztere außerdem nach rechts verschoben und etwas

gedreht. Der Nervus facialis und acusticus elongiert, abgeplattet verdünnt. Das linke Kleinhirn zapfenartig ins Foramen occipitale eingepreßt. Allgemeine Hirndruckerscheinungen.

Mikroskopisch ist das Cholesteatom überall gegen das Kleinhirngewebe durch eine Bindegewebslage abgegrenzt, welche dort, wo das Cholesteatom frei zu Tage tritt, kontinuierlich in die Pia übergeht. Dessen Bindegewebe weist ein sehr plattes, selten mehr als zweischichtiges Epithel auf. Keratohyalinkörnchen sind selbst mittels der Gram-Weigert'schen Färbung nur spärlich nachweisbar und die in geschichteten Lamellen liegenden Schüppchen geben nur teilweise Hornreaktion. Das Epithel ist bei den gewöhnlichen Färbungen als geschichtetes Pflasterepithel nicht zu erkennen, wohl aber sind trotz der hochgradigen Abplattung mit dem Heidenhain'schen Eisenhämatoxylin die Intercellularbrücken, die in regelmäßigen Abständen zwischen den Zellen liegen, nachweisbar. Die Intercellularräume sind durch die Kompression so verengt, daß sie als solche eigentlich nicht mehr zu sehen sind und ihre Gegenwart wird nur durch die Brücken verraten. Letztere sind entweder stark verkürzt, wie ein kleines Granulum aussehend, oder sie sind etwas länger und verlaufen dann nicht rein quer von einer Zelle zur andern, sondern in stark schräger Richtung, aber untereinander parallel. Dieser Befund deutet darauf hin, daß die Zellen nicht nur aneinander angepreßt, sondern auch gegeneinander verschoben sind. Im Bindegewebe lassen sich ferner feine, elastische Fasern nachweisen, welche entweder dem Epithel flach anliegen oder reiserförmig gegen dasselbe aufsteigen.

Fall 4. Epidermoid im linken Streifenhügel von einem 35jährigen Viehhändler (Museal nicht eingereiht. Protokoll 110010. Sektion 29. Mai 1899). Klinische Diagnose: Coma diabeticum, Status moribundus.

Bei Eröffnung des Gehirns mittels eines Horizontalschnittes findet sich an Stelle des Kopfes des linken Streifenhügels ein $4:3^1/_2$ *cm* großes Cholesteatom. Nach Entfernung des vorderen Poles des linken Schläfelappens erscheint an der so sichtbar gemachten basalen Fläche des Stirnlappens

das Cholesteatom mit einer guldenstückgroßen runden Fläche, welche im Niveau der Hirnoberfläche liegt und von Hirngewebe unbedeckt ist. Der linke Nervus opticus ist komprimiert.

Mikroskopisch ist auch hier die piale Bindegewebskapsel des Cholesteatom nachweisbar. Demselben liegt eine, meist zwei-, selten mehr als dreischichtige Lage von stark abgeplatteten Zellen auf. Keratohyalinkörnchen in spärlicher Menge nachweisbar. Die Schüppchen geben meist die Hornreaktion. Trotz der hochgradigen Kompression sind am Epithel die verkürzten Intercellularbrücken mittelst der Heidenhain'schen Färbung nachweisbar. Im Bindegewebe liegt hart unter dem Epithel eine dünne Lage elastischer Fasern. An zahlreichen Stellen fehlt das Epithel ganz und dann ist das Bindegewebe, namentlich um die Gefäße, von zahlreichen einkernigen Rundzellen durchsetzt und im darunterliegenden Hirngewebe finden sich sehr zahlreiche, verschieden große, hyaline Körperchen, in denen es zum Teil zur Ablagerung konzentrisch geschichteter Kalkkörner kam.

Bemerkenswert ist das Aussehen der anscheinend kernlosen, zu Hornschüppchen gewordenen Epithelzellen. Dieselben sind äußerst dünn, dafür groß und polygonal geformt. Das ehemalige Protoplasma (Fig. 8, *C. P.*) zeigt jetzt eine feinwabige Beschaffenheit und feinste Granula zwischen den Waben. Der Kern *(K)* ist noch nachweisbar, wenn auch in veränderter Beschaffenheit und Färbbarkeit. Er ist oval, gleichmäßig mit Eosin (nicht Hämalaun) gefärbt und liegt, ganz wie das an den Hornschuppen der Haut zu sehen ist, in einem ungefärbten, ovalen Hohlraum. Die Größe des Kernes ist verschieden. Er kann den Hohlraum fast ganz ausfüllen oder viel kleiner sein als dieser, oder aber auch ganz fehlen, so daß der ovale Hohlraum leer erscheint *(a.)*

In den zentralsten Partien der Cholesteatommasse bieten die Schüppchen wieder ein anderes Bild. Von der Fläche aus bekommt man ein einfach oder mehrfach übereinanderliegendes Netzwerk zu sehen, herrührend von den sichtbaren Grenzen der Schüppchen. Die Maschenräume dieser Netze, also die Schüppchen selbst, zeigen aber gar keine Struktur mehr und nehmen Farbstoffe überhaupt nicht mehr an.

Dieses Verhalten der Hornschüppchen findet sich in allen unseren Epidermoiden und Dermoiden wieder, fand aber seine Besprechung gerade in diesem Falle nur aus dem Grunde, weil es hier am besten ausgeprägt war.

Fall 5. Epidermoid des rechten Stirnlappens von einem 37jährigen Kutscher (17. April 1903, Museal nicht eingereiht), gestorben an Tuberkulose der Lungen, Pleura, Bronchien und Halslymphdrüsen.

Das Cholesteatom von typischem Perlmutterglanz und aus geschichteten Massen bestehend, war mannsfaustgroß und von der Basis her tief in die Gehirnsubstanz des rechten Stirnlappens eingepreßt.

In diesem Falle wurden zur mikroskopischen Untersuchung Gewebsstückchen aus den verschiedensten Stellen entnommen. Auch hier war überall das Cholesteatom durch eine Lage pialen Bindegewebes von der Hirnsubstanz geschieden. Dem Bindegewebe saß eine drei- bis fünfreihige Lage von stark abgeplattetem Epithel auf, welche außer der dunklen Färbung der basalen Kerne bei den gewöhnlichen Färbemethoden in nichts an geschichtetes Pflasterepithel erinnert. Bei der Heidenhain'schen Färbung sind jedoch Intercellularbrücken in prägnanter Weise darstellbar. Die Keratohyalinkörnchen sind klein und spärlich und selbst bei der Gram-Weigert'schen Färbung nur an wenigen Stellen nachzuweisen. Ganze Strecken sind frei von denselben. In den Hornschuppen sind noch die charakteristischen Kerne nachweisbar. Die Hornreaktion geben nur die dem Epithel zunächst liegenden Lamellen (ganz wie das Ernst bei der normalen Epidermis als typisch beschrieb). Mit der Osmiummethode sind Fetttropfen in der Cholesteatommasse nachweisbar, doch ist ihre Zahl gering.

An zahlreichen, ausgedehnten Stellen fehlt das Epithel vollständig. Hier pflegt dann das Bindegewebe stark verdickt zu sein, doch sind Rundzellen nur spärlich. Das Bindegewebe ist auch zwischen die Hornlamellen eingewachsen und letztere werden von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen umgeben.

das Cholesteatom mit einer guldenstückgroßen runden Fläche, welche im Niveau der Hirnoberfläche liegt und von Hirngewebe unbedeckt ist. Der linke Nervus opticus ist komprimiert.

Mikroskopisch ist auch hier die piale Bindegewebskapsel des Cholesteatom nachweisbar. Demselben liegt eine, meist zwei-, selten mehr als dreischichtige Lage von stark abgeplatteten Zellen auf. Keratohyalinkörnchen in spärlicher Menge nachweisbar. Die Schüppchen geben meist die Hornreaktion. Trotz der hochgradigen Kompression sind am Epithel die verkürzten Intercellularbrücken mittelst der Heidenhain'schen Färbung nachweisbar. Im Bindegewebe liegt hart unter dem Epithel eine dünne Lage elastischer Fasern. An zahlreichen Stellen fehlt das Epithel ganz und dann ist das Bindegewebe, namentlich um die Gefäße, von zahlreichen einkernigen Rundzellen durchsetzt und im darunterliegenden Hirngewebe finden sich sehr zahlreiche, verschieden große, hyaline Körperchen, in denen es zum Teil zur Ablagerung konzentrisch geschichteter Kalkkörner kam.

Bemerkenswert ist das Aussehen der anscheinend kernlosen, zu Hornschüppchen gewordenen Epithelzellen. Dieselben sind äußerst dünn, dafür groß und polygonal geformt. Das ehemalige Protoplasma (Fig. 8, *C. P.*) zeigt jetzt eine feinwabige Beschaffenheit und feinste Granula zwischen den Waben. Der Kern *(K)* ist noch nachweisbar, wenn auch in veränderter Beschaffenheit und Färbbarkeit. Er ist oval, gleichmäßig mit Eosin (nicht Hämalaun) gefärbt und liegt, ganz wie das an den Hornschuppen der Haut zu sehen ist, in einem ungefärbten, ovalen Hohlraum. Die Größe des Kernes ist verschieden. Er kann den Hohlraum fast ganz ausfüllen oder viel kleiner sein als dieser, oder aber auch ganz fehlen, so daß der ovale Hohlraum leer erscheint *(a.)*

In den zentralsten Partien der Cholesteatommasse bieten die Schüppchen wieder ein anderes Bild. Von der Fläche aus bekommt man ein einfach oder mehrfach übereinanderliegendes Netzwerk zu sehen, herrührend von den sichtbaren Grenzen der Schüppchen. Die Maschenräume dieser Netze, also die Schüppchen selbst, zeigen aber gar keine Struktur mehr und nehmen Farbstoffe überhaupt nicht mehr an.

Dieses Verhalten der Hornschüppchen findet sich in allen unseren Epidermoiden und Dermoiden wieder, fand aber seine Besprechung gerade in diesem Falle nur aus dem Grunde, weil es hier am besten ausgeprägt war.

Fall 5. Epidermoid des rechten Stirnlappens von einem 37jährigen Kutscher (17. April 1903, Museal nicht eingereiht), gestorben an Tuberkulose der Lungen, Pleura, Bronchien und Halslymphdrüsen.

Das Cholesteatom von typischem Perlmutterglanz und aus geschichteten Massen bestehend, war mannsfaustgroß und von der Basis her tief in die Gehirnsubstanz des rechten Stirnlappens eingepreßt.

In diesem Falle wurden zur mikroskopischen Untersuchung Gewebsstückchen aus den verschiedensten Stellen entnommen. Auch hier war überall das Cholesteatom durch eine Lage pialen Bindegewebes von der Hirnsubstanz geschieden. Dem Bindegewebe saß eine drei- bis fünfreihige Lage von stark abgeplattetem Epithel auf, welche außer der dunklen Färbung der basalen Kerne bei den gewöhnlichen Färbemethoden in nichts an geschichtetes Pflasterepithel erinnert. Bei der Heidenhain'schen Färbung sind jedoch Intercellularbrücken in prägnanter Weise darstellbar. Die Keratohyalinkörnchen sind klein und spärlich und selbst bei der Gram-Weigert'schen Färbung nur an wenigen Stellen nachzuweisen. Ganze Strecken sind frei von denselben. In den Hornschuppen sind noch die charakteristischen Kerne nachweisbar. Die Hornreaktion geben nur die dem Epithel zunächst liegenden Lamellen (ganz wie das Ernst bei der normalen Epidermis als typisch beschrieb). Mit der Osmiummethode sind Fetttropfen in der Cholesteatommasse nachweisbar, doch ist ihre Zahl gering.

An zahlreichen, ausgedehnten Stellen fehlt das Epithel vollständig. Hier pflegt dann das Bindegewebe stark verdickt zu sein, doch sind Rundzellen nur spärlich. Das Bindegewebe ist auch zwischen die Hornlamellen eingewachsen und letztere werden von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen umgeben.

Fall 11. Medianes Cholesteatom des Pons von einem 52jährigen Mann (Museal nicht eingereiht, vom 11. Mai 1902).

Die Oberfläche des Tumors ist grobhöckerig und perlmutterglänzend, seine Form viereckig, platt. Der Tumor liegt genau median flach der Hirnbasis auf. Er verdeckt den Pons vollständig und mißt vom vorderen zum hinteren, ebenso vom rechten zum linken Winkel faßt 6 *cm*. Er ist gänzlich von Arachnoidea überdeckt und liegt, soweit er sichtbar ist, im Subarachnoidealraum. Ob er irgendwo an der Basis in die Hirnsubstanz eingepreßt ist, läßt sich ohne Präparation nicht sehen. Die vordere Spitze des Cholesteatoms erreicht fast das Infundibulum, die hintere bedeckt die Pyramiden und Oliven und besitzt einen sagittalen Einschnitt, in dem die Arteria basilaris verläuft. Der rechte und linke Winkel kommen gerade vor den Flocculus zu liegen.

Fall 12. Dermoidcyste des rechten Stirnlappens von einem 36jährigen Manne (Museal Nr. 3031. Schuljahr 1866/67. Protokoll 848. Sektion 51469).

Der Tumor erstreckt sich von der Hirnbasis bis hinauf in den Kopf des rechten Streifenhügels, denselben von unten her aushöhlend und in den Ventrikel stärker verwölbend. An der Hirnbasis sieht man den Tumor im Bereiche der untern Fläche des rechten Stirnlappens; er ist hier 3 *cm* groß, nicht von Hirngewebe bedeckt und im Niveau der Hirnoberfläche liegend. Er liegt genau zwischen Gyrus frontalis I und II, drängt nicht nur beide auseinander, sondern auch den linken Stirnlappen nach links hinüber. Hinten kommt der Tumor in den Bereich der Fossa Sylvii zu liegen und drängt den rechten Nervus opticus nach abwärts. Der Cystenbalg ist sehr zart. Die demselben unmittelbar anliegende Inhaltsmasse genau wie in den Epidermoiden lamellös, mehr gegen das Zentrum dagegen breiig und mit zahlreichen, blonden, feinen Härchen untermischt.

Histologisch saß der bindegewebigen Kapsel ein niederes, geschichtetes Pflasterepithel mit deutlichen Keratohyalinkörnchen auf. Von Anhangsgebilden, wie Haarfollikeln, Talg- oder Schweißdrüsen war in den angefertigten Schnitten nirgends etwas zu sehen. Trotzdem deutet der Befund von Haaren im breiigen Inhalt darauf hin, daß hier sicher ein Dermoid und nicht ein Epidermoid vorliege. In Anbetracht dessen wurde von einer weiteren Gewebsentnahme aus Schonung für das Präparat abgesehen.

Piaüberzug des Pons bleibt intakt. Damit ist die Lage dieses noch jungen Cholesteatoms im Subarachnoidealraum erwiesen.

Fall 8. Cholesteatom des linken Schläfelappens von einer 37jährigen epileptischen Frau (Museal Nr. 2756. Schuljahr 1859/60. Protokoll 672. Sektion 41055).

In den linken Schläfelappen ist von der Basis her ein 4·5:5·5 *cm* großes Cholesteatom mit konsistenten, exquisit geschichteten Inhaltsmassen so tief eingepreßt, daß es in den Streifenhügel hineinragt. Sein vorderes Ende erreicht den vorderen Pol des Schläfelappens, das hintere berührt fast das Kleinhirn. Der Tumor verdrängt lateralwärts die Hirnwindungen recht stark, grenzt medial an die Fossa Sylvii, das Chiasma und den vorderen Rand des Brückenarmes.

Fall 9. Subarachnoideales Cholesteatom des linken Brückenarmes von einer 25jährigen, an Tuberkulose verstorbenen Handarbeiterin (Museal Nr. 3360 vom 3. Jänner 1876).

Das Cholesteatom sitzt am linken Brückenarm lose zwischen Arachnoidea und Pia mater, ist nußgroß, weißglänzend, höckerig, wie aus Perlen zusammengesetzt, seine Masse konzentrisch geschichtet. Ein Teil desselben drängt sich in die Öffnung des inneren Gehörganges etwas vor. Der Brückenarm wird vom Tumor etwas abgeplattet. Der mediale Rand des Cholesteatoms liegt gerade am Ursprung des Trigeminus, der durch das Andrängen des Tumors in einzelne Bündel aufgefasert ist. Letztere graben ihrerseits seichte Furchen in die Oberfläche des Cholesteatoms.

Fall 10. Rechtsseitiges Cholesteatom des Pedunculus cerebri und Pons von einem 30jährigen, an einer inkarzerierten Hernie verstorbenen Taglöhner (Museal Nr. 3374 vom 15. Februar 1876).

Der über wallnußgroße, silberweiße und opalisierende Tumor mit feinhöckeriger Oberfläche liegt hauptsächlich zwischen Arachnoidea und Pia, er zeigt aber an der Oberfläche des rechten Pedunculus cerebri, dem er aufliegt, grubige Vertiefungen. Er bedeckt den rechten Brückenarm und preßt sich mit seinem hinteren Pole in den Sulcus horicontalis magnus der rechten Kleinhirnhemisphäre ein. (Im Musealprotokolle findet sich ferner die Angabe, daß dem Tumor dicht angelagert, separierte, hanfkorngroße Körner, aus der gleichen Cholesteatommasse bestehend, zu finden seien. Davon ist an dem schon teilweise zerstörten Präparate nichts mehr zu sehen.)

benen 21 jährigen Hutmachergehilfen (Museal Nr. 5357 vom 13. Dezember 1891).

Der kugelige $3:3^1/_2:3$ *cm* große Tumor ist von hinten und medial in den linken Thalamus opticus tief eingepreßt, wodurch letzterer kleiner und in seiner Form verändert ist. Der Tumor ist von einer Bindegewebskapsel umgeben und diese hängt innig mit dem linken Plexus chor. zusammen, der in einer seichten Furche zwischen Tumor und Talamus opticus verläuft. Im Cysteninhalt sind keine Haare auffindbar.

Aus dem mikroskopischen Befunde sei nur folgendes hervorgehoben: Das die Cyste auskleidende Epithel ist meist aus zahlreichen Schichten zusammengesetzt und durchwegs typisch epidermoidal. Das darunterliegende Bindegewebe formiert keinen Papillarkörper und zeigt hie und da kleine Rundzellenansammlungen. Dagegen finden sich in denselben Fettläppchen und vereinzelte Bündel glatter Muskelfasern. Talgdrüsen sind nur in wenigen, atropischen Exemplaren vertreten, Haarfollikel, zumindest in den vorliegenden Schnitten, überhaupt nicht vorhanden. Typische Schweißdrüsen sind ebenfalls nicht zu sehen, dagegen finden sich etwas größere Hohlräume, die mit zweischichtigem Epithel ausgekleidet sind und vielleicht aus Schweißdrüsen hervorgegangen sind. Die Hornschüppchen der Inhaltsmasse geben nur teilweise die Hornreaktion, dagegen enthalten die allermeisten jene, bei den Epidermoiden geschilderten Kernreste. Das Bindegewebe ist reich an elastischen Fasern. Dieselben verhalten sich zu der höckerigen Tumoroberfläche in der Weise, daß sie entsprechend der Höhe der Höcker zu verdichteten Lagen zusammengepreßt sind, während sie zwischen den Höckern nur ganz lose liegen. An den mit der Heidenhain'schen Färbung dargestellten Intercellularbrücken sind sogar die Brückenknöpfchen zu sehen.

Fall 15. Dermoidcyste an der Basis des rechten Stirnlappens von einem 51 jährigen Holzträger, verstorben einige Stunden nach einem Sturz vom 1. Stock. Bei der Sektion fanden sich multiple Knochenfrakturen (Museal nicht eingereiht. 13. September 1898).

Der ovale, $2^{1}/_{2}$ *cm* lange und 1 *cm* breite Tumor liegt an der unteren Fläche des rechten Stirnlappens und drängt die rechte Hälfte des Chiasmas nach abwärts. Der rechte Nervus opticus ist atrophisch. Die rechte Hälfte des Tumors ist von weißer Farbe und knochenhart, die linke ist gelblich, weich und zeigt vorne einen Defekt, aus dem Dermoidbrei mit dunkeln Härchen hervorquillt. Derselbe Brei hat sich von da aus in die Subarachnoidealräume der ganzen Hirnbasis und Konvexität, das Kleinhirn mit inbegriffen, namentlich entlang der großen Gefäße ergossen. Dieser Befund dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit auf das schwere Trauma zurückzuführen sein, welches einige Stunden vor dem Tode eingewirkt und so heftig war, daß es zu zahlreichen Knochenbrüchen geführt hatte.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte, daß die in den Subarachnoidealräumen befindlichen Masse nichts anderes als Talg sei, und daß derselbe kurze Zeit vor dem Tode hergelangt sein mußte, da noch nirgends eine Reaktion im Gewebe zu sehen ist.

Zur mikroskopischen Untersuchung der Cystenwand wurde je ein Stück aus der weichen Stelle, wo sich der Defekt befand und aus der knochenharten Partie entnommen. Daß sich im ersten Schnitt kein Dermoidbalg nachweisen ließ, konnte, nachdem, was wir mit Bostroem über die Bildung solcher Defekte wissen, schon von vornherein vermutet werden. Aber auch auf der andern Seite fand sich mikroskopisch nichts vom Cystenbalge vor, dafür konnte aber hier folgender bemerkenswerter Befund erhoben werden.

Diejenige Stelle der Cystenwand, die schon oben als knochenhart bezeichnet wurde, enthält eine, in derbes Bindegewebe eingelagerte Knochenschale, die infolge der Kleinheit des gesamten Tumors stark gekrümmt ist. Sowohl lumenwärts als auch nach außen vom Knochengewebe liegt eine dicke Bindegewebslage. Erstere stößt dementsprechend unmittelbar an die Talgmasse des Cysteninhaltes und trägt kein Epithel. Dafür wächst aber das Bindegewebe in die haarhaltige Talgmasse ein und schließt kleinere und größere Häufchen derselben allmählich in sich ein. Die nun im Bindegewebe steckenden Haare und Talgpartikelchen werden von Fremdkörperriesenzellen umgeben, wodurch der Talg, nicht aber die Haare zum Schwinden gebracht werden. An letzteren sind nicht die mindesten Resorptionserscheinungen wahrzunehmen.

Peripherwärts wird das Bindegewebe immer derber, kernärmer und nimmt immer mehr Kalksalze auf. Dieses verkalkte sklerotische Bindegewebe geht dann allmählich in typischen Knochen über, mit lamellös gebauter Grundsubstanz, und in zackigen Hohlräumen liegenden Knochenkörperchen. Das Knochengewebe formiert ein Balkenwerk, dessen Markräume entweder von einem lockeren, gefäßreichen Bindegewebe oder einem mit spärlichen Leukocyten untermischten Fettgewebe ausgefüllt sind. Mehrere Fettzellen zeigen noch Jugendformen mit feinwabigem Protoplasma. Unter den Leukocyten finden sich auch solche mit grober, eosinophiler Granulation. Sowohl im verkalkten Bindegewebe, als auch in dem metaplastisch aus diesem hervorgegangenen Knochen sind zahlreiche Haare anzutreffen. Sie liegen ebenso in den Knochenbälkchen als auch im Knochenmark, vollkommen reaktionslos, ohne umgebende Fremdkörperriesenzellen und ohne irgendwelche Resorptionserscheinungen.

Gegen die Peripherie geht das Knochengewebe allmählich wieder in derbes Bindegewebe über. In demselben sind ebenfalls noch Haare anzutreffen, wenn auch in geringerer Menge.

Bei der Untersuchung dieses Falles erwies sich die van Giesonfärbung als außerordentlich nützlich, da dieselbe den Knochen in grellroter, die Haare in rein gelber Farbe wiedergibt, weshalb sich beide sehr scharf voneinander abheben. Keine andere Färbung ergab so instruktive Bilder.

Da das Cholesteatom bereits durch Bostroem eine eingehende Besprechung erfahren hat, so können wir uns hier bloß auf die Besprechung einiger Punkte beschränken, die uns zum Teil für sich allein, zum Teil mit Rücksicht auf die später zu besprechenden Hypophysenganggeschwülste von Wichtigkeit erscheinen. Dabei wird es unvermeidlich sein, bezüglich dieser Geschwülste hier einiges vorwegzunehmen.

Aus unserem Materiale geht hervor, daß unter 15 Fällen von Epidermoiden und Dermoiden des Gehirns der Sitz nur zweimal ein medianer war und dreizehnmal ein ausgesprochen einseitiger, wobei stets der ganze Tumor auf die eine Seite zu liegen kam. Das stimmt mit Bostroem's Angaben nicht überein, wonach die mediane Lage für das Cholesteatom typisch sei, und nur durch sekundäre Wachs-

tumsvorgänge etwas verwischt werden könne. Wir werden dagegen unten sehen, wie die Hypophysengangtumoren ausnahmslos genau median sitzen und überdies nirgends anders zu finden sind, als nur am Infundibulum und in der Hypophysis. Dagegen kommen die Cholesteatome an zahlreichen Stellen der Hirnbasis vor. Ein Cholesteatom des Infundibulum befindet sich nicht unter unseren Fällen. Wenn wir aber die bei Bostroem zitierten Cholesteatomfälle von Cruveilhier, Eppinger, Petrina, Gläser, Bussemaker und Beneke, die in der Infundibulumgegend saßen, mit unseren Hypophysenganggeschwülsten vergleichen (s. u.), so werden wir finden, daß nur letztere tatsächlich vom Infundibulum ihren Ausgang genommen haben. Was das Charakteristische ist für die Topographie des rein infundibularen Sitzes eines Tumors, werden wir später sehen.

Bonorden hat die Behauptung aufgestellt, die Epidermiskeime, aus denen die Cholesteatome entstehen, gelangen mit der Hypophysenanlage an die Hirnbasis. Bostreom hat diese Hypothese mit Recht zurückgewiesen, da sie nur die Cholesteatome der Hypophysengegend erklären würde, nicht aber die des Kleinhirns etc. Übrigens sei ein Dermoid der Hypophysis noch nicht beschrieben worden. Endlich sei diese Hypothese so lange als unerwiesen zu betrachten, bis nicht ein Fall bekannt werden wird, bei dem in der Hypophyse Bildungen beobachtet werden, die sich »einzig und allein auf verirrte Epidermiskeime zurückführen lassen«.

Wie wir oben gesehen, kommen aber in der Hypophyse tatsächlich Plattenepithelhaufen vor. Dieselben sind wohl ektodermaler Herkunft, aber nicht epidermoidaler Natur. Aus ihnen entstehen die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges, die ebenfalls nicht epidermoidaler Natur sind, nicht aber die Cholesteatome, welche typische, epidermoidale Bildungen darstellen.

Für die epidermoidale Herkunft der Cholesteatome spricht in erster Reihe das Vorkommen von Keratohyalinkörnchen in ihrer epithelialen Wandauskleidung. In keinem unserer Fälle sind dieselben vermißt worden. Ihre Zahl ist aber

mäßigen Abständen stehender Körnchen angedeutet. Auch die Keratohyalinkörner nehmen hier eine schwarze Farbe an.

Fall 2. Vereitertes Cholesteatom des Pons von einer 24jährigen Handarbeiterin (Museal Nr. 3417 vom 16. Juni 1876).

Die über haselnußgroße Perlgeschwulst liegt im Bereiche des rechten Brückenarmes, in die Substanz des Pons eingedrückt, und ist ringsherum von eitriger Flüssigkeit umgeben.

Mikroskopisch fehlt, zumindest an den aus sieben verschiedenen Stellen entnommenen Stücken, die epitheliale Auskleidung vollständig. Man sieht ganz peripher ein derbes, kernarmes Bindegewebe, welches in dem Maße, als wir uns dem Krankheitsherde nähern, immer mehr Rundzelleninfiltrate aufweist, bis endlich das Bindegewebe ganz in den Hintergrund tritt. Die Rundzellen sind stets einkernig und besitzen zumeist ein gut ausgebildetes Protoplasma. Im Zentrum des ganzen Herdes liegt eine Detritusmasse, bestehend aus nekrotischen Rundzellen, Cholestearinkristallen, Hornschuppen und Kalkkörnchen. Die Detritusmasse ist von zahlreichen Fremdkörper-Riesenzellen umgeben, die neben amorphen Massen oft auch Cholestearinkristalle in sich aufgenommen haben.

Bei der Färbung nach Gram-Weigert sind keine Bakterien nachweisbar.

Der Fall wurde unter den Epidermoiden hauptsächlich aus dem Grunde untergebracht, weil kein Moment für die Annahme vorlag, daß es sich um ein Dermoid handeln könnte.

Fall 3. Epidermoid des Kleinhirns von einem 34jährigen Taglöhner (Museal Nr. 4774 vom 28. Jänner 1887). Klinische Diagnose (Klinik Meynert): Paralysis ascendens.

Zwischen Pons und Medulla oblongata einerseits und der linken Kleinhirnhemisphäre andrerseits liegt, bedeckt von der Arachnoidea, ein kleinhühnereigroßes, typisches Cholesteatom. Dasselbe ist von unten und vorn her in die linke Kleinhirnhemisphäre so eingepreßt, daß diese als eine Kappe von oben hinten das Cholesteatom bedeckt. Die linke Hälfte des Pons und die Medulla oblongata sind abgeplattet, letztere außerdem nach rechts verschoben und etwas

gedreht. Der Nervus facialis und acusticus elongiert, abgeplattet verdünnt. Das linke Kleinhirn zapfenartig ins Foramen occipitale eingepreßt. Allgemeine Hirndruckerscheinungen.

Mikroskopisch ist das Cholesteatom überall gegen das Kleinhirngewebe durch eine Bindegewebslage abgegrenzt, welche dort, wo das Cholesteatom frei zu Tage tritt, kontinuierlich in die Pia übergeht. Dessen Bindegewebe weist ein sehr plattes, selten mehr als zweischichtiges Epithel auf. Keratohyalinkörnchen sind selbst mittels der Gram-Weigert'schen Färbung nur spärlich nachweisbar und die in geschichteten Lamellen liegenden Schüppchen geben nur teilweise Hornreaktion. Das Epithel ist bei den gewöhnlichen Färbungen als geschichtetes Pflasterepithel nicht zu erkennen, wohl aber sind trotz der hochgradigen Abplattung mit dem Heidenhain'schen Eisenhämatoxylin die Intercellularbrücken, die in regelmäßigen Abständen zwischen den Zellen liegen, nachweisbar. Die Intercellularräume sind durch die Kompression so verengt, daß sie als solche eigentlich nicht mehr zu sehen sind und ihre Gegenwart wird nur durch die Brücken verraten. Letztere sind entweder stark verkürzt, wie ein kleines Granulum aussehend, oder sie sind etwas länger und verlaufen dann nicht rein quer von einer Zelle zur andern, sondern in stark schräger Richtung, aber untereinander parallel. Dieser Befund deutet darauf hin, daß die Zellen nicht nur aneinander angepreßt, sondern auch gegeneinander verschoben sind. Im Bindegewebe lassen sich ferner feine, elastische Fasern nachweisen, welche entweder dem Epithel flach anliegen oder reiserförmig gegen dasselbe aufsteigen.

Fall 4. Epidermoid im linken Streifenhügel von einem 35jährigen Viehhändler (Museal nicht eingereiht. Protokoll 110010. Sektion 29. Mai 1899). Klinische Diagnose: Coma diabeticum, Status moribundus.

Bei Eröffnung des Gehirns mittels eines Horizontalschnittes findet sich an Stelle des Kopfes des linken Streifenhügels ein 4: $3^1/_2$ *cm* großes Cholesteatom. Nach Entfernung des vorderen Poles des linken Schläfelappens erscheint an der so sichtbar gemachten basalen Fläche des Stirnlappens

das Cholesteatom mit einer guldenstückgroßen runden Fläche, welche im Niveau der Hirnoberfläche liegt und von Hirngewebe unbedeckt ist. Der linke Nervus opticus ist komprimiert.

Mikroskopisch ist auch hier die piale Bindegewebskapsel des Cholesteatom nachweisbar. Demselben liegt eine, meist zwei-, selten mehr als dreischichtige Lage von stark abgeplatteten Zellen auf. Keratohyalinkörnchen in spärlicher Menge nachweisbar. Die Schüppchen geben meist die Hornreaktion. Trotz der hochgradigen Kompression sind am Epithel die verkürzten Intercellularbrücken mittelst der Heidenhain'schen Färbung nachweisbar. Im Bindegewebe liegt hart unter dem Epithel eine dünne Lage elastischer Fasern. An zahlreichen Stellen fehlt das Epithel ganz und dann ist das Bindegewebe, namentlich um die Gefäße, von zahlreichen einkernigen Rundzellen durchsetzt und im darunterliegenden Hirngewebe finden sich sehr zahlreiche, verschieden große, hyaline Körperchen, in denen es zum Teil zur Ablagerung konzentrisch geschichteter Kalkkörner kam.

Bemerkenswert ist das Aussehen der anscheinend kernlosen, zu Hornschüppchen gewordenen Epithelzellen. Dieselben sind äußerst dünn, dafür groß und polygonal geformt. Das ehemalige Protoplasma (Fig. 8, *C. P.*) zeigt jetzt eine feinwabige Beschaffenheit und feinste Granula zwischen den Waben. Der Kern *(K)* ist noch nachweisbar, wenn auch in veränderter Beschaffenheit und Färbbarkeit. Er ist oval, gleichmäßig mit Eosin (nicht Hämalaun) gefärbt und liegt, ganz wie das an den Hornschuppen der Haut zu sehen ist, in einem ungefärbten, ovalen Hohlraum. Die Größe des Kernes ist verschieden. Er kann den Hohlraum fast ganz ausfüllen oder viel kleiner sein als dieser, oder aber auch ganz fehlen, so daß der ovale Hohlraum leer erscheint *(a.)*

In den zentralsten Partien der Cholesteatommasse bieten die Schüppchen wieder ein anderes Bild. Von der Fläche aus bekommt man ein einfach oder mehrfach übereinanderliegendes Netzwerk zu sehen, herrührend von den sichtbaren Grenzen der Schüppchen. Die Maschenräume dieser Netze, also die Schüppchen selbst, zeigen aber gar keine Struktur mehr und nehmen Farbstoffe überhaupt nicht mehr an.

Dieses Verhalten der Hornschüppchen findet sich in allen unseren Epidermoiden und Dermoiden wieder, fand aber seine Besprechung gerade in diesem Falle nur aus dem Grunde, weil es hier am besten ausgeprägt war.

Fall 5. Epidermoid des rechten Stirnlappens von einem 37jährigen Kutscher (17. April 1903, Museal nicht eingereiht), gestorben an Tuberkulose der Lungen, Pleura, Bronchien und Halslymphdrüsen.

Das Cholesteatom von typischem Perlmutterglanz und aus geschichteten Massen bestehend, war mannsfaustgroß und von der Basis her tief in die Gehirnsubstanz des rechten Stirnlappens eingepreßt.

In diesem Falle wurden zur mikroskopischen Untersuchung Gewebsstückchen aus den verschiedensten Stellen entnommen. Auch hier war überall das Cholesteatom durch eine Lage pialen Bindegewebes von der Hirnsubstanz geschieden. Dem Bindegewebe saß eine drei- bis fünfreihige Lage von stark abgeplattetem Epithel auf, welche außer der dunklen Färbung der basalen Kerne bei den gewöhnlichen Färbemethoden in nichts an geschichtetes Pflasterepithel erinnert. Bei der Heidenhain'schen Färbung sind jedoch Intercellularbrücken in prägnanter Weise darstellbar. Die Keratohyalinkörnchen sind klein und spärlich und selbst bei der Gram-Weigert'schen Färbung nur an wenigen Stellen nachzuweisen. Ganze Strecken sind frei von denselben. In den Hornschuppen sind noch die charakteristischen Kerne nachweisbar. Die Hornreaktion geben nur die dem Epithel zunächst liegenden Lamellen (ganz wie das Ernst bei der normalen Epidermis als typisch beschrieb). Mit der Osmiummethode sind Fetttropfen in der Cholesteatommasse nachweisbar, doch ist ihre Zahl gering.

An zahlreichen, ausgedehnten Stellen fehlt das Epithel vollständig. Hier pflegt dann das Bindegewebe stark verdickt zu sein, doch sind Rundzellen nur spärlich. Das Bindegewebe ist auch zwischen die Hornlamellen eingewachsen und letztere werden von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen umgeben.

In zwei Fällen von Dermoid sahen wir, daß der aus Talg bestehende Cysteninhalt durch einen Defekt der Cystenwand in die Subarachnoidealräume ausgetreten ist. In einem dieser Fälle muß dieser Vorgang als vital bezeichnet werden, wobei ein kurz vor dem Tode erlittenes Trauma die Ursache der Ruptur des Cystenbalges sein dürfte. In diesem Falle verbreiteten sich die Talgmassen fast über das ganze Gehirn, stets in den Subarachnoidealräumen verbleibend.

In einem Falle war das Cholesteatom vereitert, ohne daß Bakterien nachgewiesen werden konnten.

Besonders betonenswert ist endlich die Bildung metaplastischen Knochens in der Wand einer Dermoidcyste. Hildebrandt hat bereits diesen Vorgang in einer Ovarialcyste des Ovariums beschrieben. Sein Befund stimmt mit den unsrigen vollkommen überein. Auch schließen wir uns seiner Erklärung an, wonach die massenhaft entwickelten Haare die Cystenwand beständig reizen, wodurch das Epithel verloren geht und das an seiner Stelle sich entwickelnde Granulationsgewebe die Haare umwächst und einschließt. So kommen die Haare ins Bindegewebe zu liegen und auch später, bei der Metaplasie desselben zu Knochen, verharren sie in demselben ohne jedes Zeichen von Resorption.

Die Haare sind ein sicheres Zeichen dafür, daß dort, wo sie liegen, früher unmöglich Knochengewebe vorhanden sein konnte. Dieses mußte sich erst sekundär entwickelt haben. Wir müssen also, trotz des Knochenbefundes, der sonst gegen ein Dermoid und für ein Teratom sprechen würde, in diesem Falle bei der Diagnose Dermoidcyste bleiben.

Wir werden etwas ganz Analoges bei unseren Plattenepithelgeschwülsten des Hypophysenganges zu erwähnen haben, nur daß dort statt Haare, abgestorbene Epithelzellmassen vom Knochen eingeschlossen werden (vergl. Fig. 25) und wir werden trotz der Gegenwart von Pflasterepithel und Knochen in einem Tumor nicht die Berechtigung haben, denselben als Teratom anzusprechen, sondern als einen Plattenepitheltumor, in dem zufällig metaplastischer Knochen sich findet.

IV. Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges.

Wie die folgenden Mitteilungen zeigen werden, bilden die aus den Pflasterepithelresten des Hypophysenganges hervorgehenden Geschwülste eine scharf umschriebene Gruppe und zeigen in Bezug auf Topographie und Histologie ein von den Cholesteatomen ganz abweichendes Verhalten.

Wir lassen zunächst die Beschreibung unserer 7, im Museum des Wiener pathologisch-anatomischen Institutes vorgefundenen Fälle folgen und wollen erst daran die diesbezügliche Literatur anschließen. Die kritische Beleuchtung der letzteren wäre nämlich ohne Kenntnis unserer Kasuistik unverständlich.

Fall 1 (Museal Nr. 4219 vom 30. April 1883).

G. A., 20jährige Taglöhnerin. Die klinische Diagnose lautete: Hydrocephalus internus chronicus.

Aus dem Sektionsprotokoll wollen wir hier, wie auch in den anderen Fällen, nur die uns wichtig erscheinenden Punkte wiedergeben, und soll der den Hirntumor betreffende Befund nach dem in Spiritus aufgehobenen Präparate in der uns wünschenswerten Richtung ergänzt werden.

Körper klein, sehr schwächlich, mager, blaß. Haut trocken, abschülfernd. Decubitus am Kreuzbein.

Pleuritis adhäsiva linkerseits. Atrophie der inneren Organe.

»Aorta sehr zart und eng.«

»Schilddrüse sehr klein.« Brustdrüse unentwickelt. Schamberg unbehaart. Die inneren Geschlechtsorgane »infantil«.

Schädel sehr groß, 53 *cm* Umfang am Knochen, 175 *mm* lang, 150 *mm* breit (biparietal), sehr dünn (3 bis 2 *mm*). An der Schädelbasis starke Usuren.

Dura gespannt, Hirnwindungen enorm abgeplattet. Hirnhäute zart. Ventrikel enorm erweitert, mit 200 cm^3 klarem Serum erfüllt.

An der Hirnbasis (Fig. 9) liegt median, wenn auch etwas mehr nach rechts reichend, ein nicht stark prominierender, über 3 *cm* langer und ebenso breiter Tumor *(T)*. Derselbe ist von der gefäßreichen Pia überzogen; seine Konsistent medullar weich, stellenweise sogar von zerfließender Weichheit. Seine Oberfläche ist mit feinen Wärzchen, meist aber mit großen, aber flachen Höckern besetzt (Fig. 9).

Der Tumor wird im ganzen von dem gedehnten Circulus artoriesus umgriffen und ragt über denselben nur an zwei Stellen hinaus, und zwar über der rechten Arteria communis posterior *(c. p.)* und mit seinem hintersten Anteile unter der Teilungsstelle der Arteria basilaris *(A. b.)*.

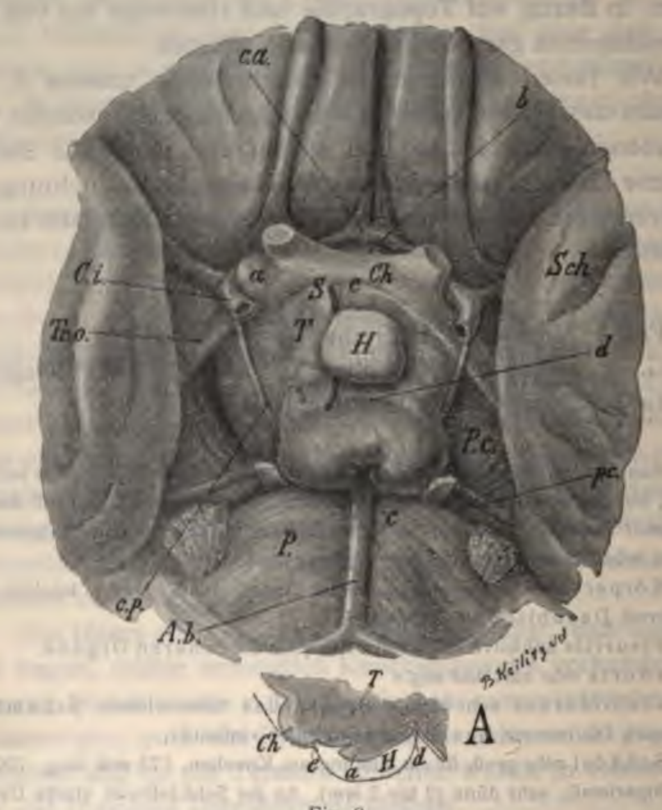


Fig. 9.

Da der Tumor mit seinem hinteren Pole an den Pons *(P)* anstößt, erhält er sowohl von der Arteria basilaris (bei *c*), als auch von der Abgangsstelle der beiden profundae cerebri *(p. c.)* tiefe Furchen eingepreßt. (Im Bilde ist die Arteria basilaris aus der Furche herausgezerrt.) Vorne schiebt sich der Tumor zwischen Großhirn und Chiasma *(Ch)* ein, so zwar, daß dieses und die Tractus optici *(Tr. o.)* gedehnt und über die vordere Peripherie des Tumors gespannt sind. Bei *b* ragt der vordere Pol

der Neubildung vor das Chiasma vor und bei *a* umwächst sie den vordersten Anteil des rechten Tractus opticus, in dem die Carotis interna *(C. i.)* eine seichte Furche erzeugt. Lateral begrenzt sich der Tumor mit den Pedunculi cerebri *(P. c.)*, die auseinander gedrängt werden. Im Bilde sind die Schläfelappen *(Sch.)* zur Sichtbarmachung dieser Verhältnisse seitlich abgezogen.

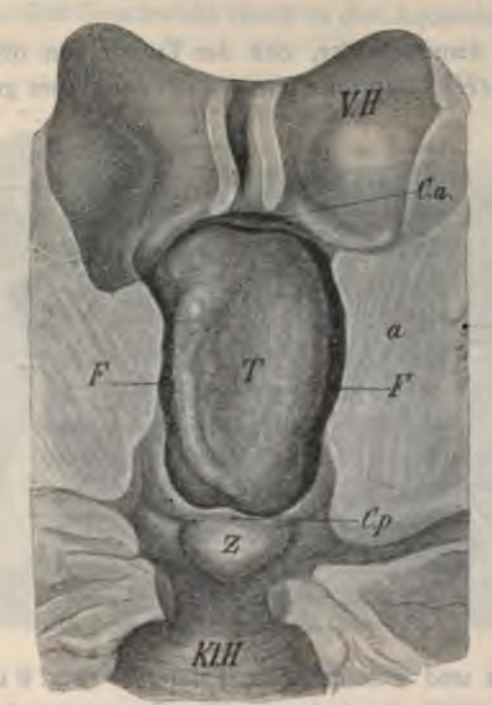


Fig. 10.

An der freien Oberfläche des Tumors liegt ein flacher, 1 *cm* großer Körper (*H* in Fig. 9 und dem medianen Sagittalschnitt Fig. 9, *A*), der flächenhaft an den Tumor angelötet erscheint und namentlich rechts einen pilzförmig überhängenden Rand besitzt. (Durch Einlegen der Sonde *(S)* angedeutet.) Hinter diesem Körper verläuft im Tumor eine quere Furche *d* (Fig. 9 und 9, *A*). Legt man das Gehirn in den eigenen Schädel (Fig. 9, *A*), so sieht man, daß die Furche *d* nichts anderes ist als der Abdruck

der Sattellehne und daß, was vor dieser Furche liegt, dem Inhalte der Sella turcica entspricht. An diesem hängt der flache Körper *H* (Fig. 9 *A*). Vorne schließt sich das Chiasma *(Ch)* an. Der Tumor *(T)*, in der Fig. 9, *A*, dunkel gehalten, drängt vorne gegen das Chiasma vor und wächst in den Körper *H* hinein. An diesem ist aber noch die lichter gefärbte Partie *(a)* zu sehen, welche sich mikroskopisch als Hypophysenvorderlappen erweist.

Es ist demnach klar, daß der Tumor von oben her die Hypophyse *(H)* komprimierte, sie auch dann zum großen Teile



Fig. 11.

substituierte und sich mit dem Teile *d—e* (Fig. 9 und 9, *A*) in die Sella einzwängte, indem er den Zugang zu derselben erweiterte. (Wie aus Fig. 9, *A*, zu entnehmen ist, füllt der Tumoranteil *d—e* die Sella nicht vollkommen aus, was auf dessen Schrumpfung oder unvollständige Herausnahme zurückzuführen wäre.)

Nach oben hin ist der Tumor untrennbar mit dem Gehirn verwachsen und wächst hoch hinauf in dasselbe hinein. Die dritte Kammer (Fig. 10) ist stark erweitert und von einem $3^1/_2$ *cm* langen und 1·8 *cm* breiten Tumoranteil eingenommen (Fig. 10, *T*). Derselbe drängt die beiden Thalami (*a*— im Bilde als Schnittfläche) zur Seite, die Commissura anterior nach vorne *(C. a.)*,

die Commissura posterior *(C. p.)* nach hinten und reicht nach oben hin bis zur Höhe des Balkens. Die Tumormasse hatte eine glatte, mit Ependym überkleidete und genau wie an der Basis mit flachen Höckern bedeckte Oberfläche. Eine stellenweise bis 1 *cm* tiefe, ringsherum laufende, mit Ependym ausgekleidete Furche *(F. F.)* trennt die Tumormasse von den Wänden des dritten Ventrikels. Tieferhin ist der Tumor mit der Hirnsubstanz verwachsen. Die Geschwulst reicht in den Aquaeductus Sylvii nicht hinein.



Fig. 12.

Die Schnittfläche der Geschwulst zeigt eine alveoläre Zeichnung und fühlt sich in den untersten Partien sandig an. In dem in die dritte Kammer hineinragenden Anteile sieht man an der Schnittfläche vereinzelte, bis kleinhaselnußgroße Cystchen, die mit einer gelb-bräunlichen Flüssigkeit erfüllt waren.

Mikroskopische Untersuchung. Der Tumor besteht aus dicht beieinander stehenden Epithelnestern (Fig. 11, *a, b, c*), die in eine faserige Grundsubstanz *(d)* eingelagert sind. Die Epithelnester sind mikroskopisch klein, aber auch bis zu 3 *mm*

groß. Ihre Form ist eine sehr mannigfaltige, da sie mit Vorliebe in der Peripherie zahlreiche kurze Fortsätze entsenden *(a)*.

Die schon bei den schwächsten Vergrößerungen (Fig. 11) am meisten in die Augen springende Eigenschaft der Epithelnester ist, daß die periphersten, an das Stroma grenzenden Basalzellen derselben eine einschichtige Lage bilden (Fig. 12, 14, *a*, *a*) und sich durch ihre hochzylindrische Form, wie auch den dunkeln, ovalen Kern von den anderen Epithelzellen unterscheiden. Dabei ist die Grenze gegen das Stroma eine sehr scharfe, da das Epithel einer Membrana propria



Fig. 13.

(Fig. 14, *M. p.*) aufsitzt. Dieselbe ist stellenweise (Fig. 14, *b*) vom Epithel abgehoben (Schrumpfung). Zwischen den einzelnen Fortsätzen ist sie dick *(c)*, auf der Höhe desselben *(M. p.)* viel dünner oder fehlt hier sogar vollkommen.

Die zentralwärts an die zylindrische Basalzellenlage sich anschließenden Zellen sind scharf gegen diese abgesetzt (Fig. 14, *a*) und unterscheiden sich von ihnen dadurch, daß sie oft größer (Fig. 12, *b*, *b*), die Kerne lichter und rundlich erscheinen. Sie haben ferner die Eigenschaft, konzentrische Schichtungskugeln zu formieren (Fig. 13, *c*), deren platte Zellen durchwegs färbbare Kerne besitzen und von Verhornung und Keratohyalinbildung nirgends etwas erkennen lassen. Schich-

tungskugeln werden sehr häufig dadurch vorgetäuscht, daß an einer zirkumskripten Stelle das Epithel besonders stark wuchert (Fig. 12, *e*, *e*), und die umgebenden Zellen komprimiert werden und sich konzentrisch um diesen Herd lagern. Bei der Färbung mit Heidenhain'schem Eisenhaematoxylin erweisen sie sich als typische Stachel- und Riffzellen (Fig. 15, *A*), ihre Brücken zeigen deutliche Knöpfchen und das Protoplasma zuweilen sogar eine Faserung. Selbst zwischen den Basalzellen sind die Intercellularbrücken als feinste Pünktchen angedeutet.

Das Stroma (Fig. 11, 12, 13, *d*), in dem die Plattenepithelnester untergebracht sind, ist mäßig reich an Kernen und Gefäßen von fein- oder grobfaseriger Struktur. Die Fasern legen sich infolge der Verdrängung stellenweise in konzentrischen Lagen um die Plattenepithelnester. Bei den verschiedenen spezifischen Glia- und Bindegewebsfärbungen erweist sich das vorliegende Stroma als ein Gemenge von Glia- und Bindegewebe, wobei einmal das eine, einmal das andere an Menge überwiegt. Elastische Fasern finden sich nur um die Gefäße.



Fig. 14.

Sowohl im epithelialen Teil als auch im Stroma kommt es vielfach zu regressiven Veränderungen, die das sonst klare Bild etwas komplizieren können.

So wird das Epithel in fast jedem größeren Haufen hydropisch. Dadurch werden die Zellen größer (Fig. 12, *f*, *f*), ihr Protoplasma färbt sich gar nicht mehr (Fig. 14 bei *d*), der Kern bleibt noch einige Zeit bestehen und schwindet endlich ebenfalls. Man sieht dann nur noch die Zellmembran, die von je 2 benachbarten Zellen sich eng aneinander lagern und so in ihrer Gesamtheit ein Netzwerk formieren, in dessen Maschen noch hie und da ein Kern zu finden ist (in Fig. 12, *f*, *f*). Die Flüssigkeit kann sich aber auch zwischen den Zellen ablagern, wodurch sich dieselben immer mehr voneinander entfernen, dabei aber durch dünne Fäden untereinander verbunden bleiben.

Auch auf diese Weise kommt es zur Bildung eines Netzwerkes, nur liegen dann die Kerne nicht in den Maschen, sondern in den Knotenpunkten des Netzes (Fig. 13, *a*).

In jedem größeren Epithelnest findet man ferner nekrotische Zellen. Dieselben liegen entweder einzeln (Fig. 13, *b*) oder in größeren Gruppen beisammen. In letzteren sind sie zu konzentrisch geschichteten Ballen angeordnet (Fig. 12, *g* und 13 *e*), ohne jedoch das Bild echter Hornkugeln wiederzugeben. Diese Zellen werden niemals zu jenen feinen Plättchen, sondern bleiben stets polygonal und übertreffen an Größe und Dicke die anderen Epithelzellen oft bedeutend (Fig. 15, *B*). Ihr Kern nimmt keinen Farbstoff mehr an (Fig. 15, *B*), dagegen ist bei Haemalaun-Eosinfärbung das Kernkörperchen stets noch zu sehen (Fig. 13, *e*). Das Protoplasma dieser Zellen färbt sich sehr stark mit Eosin, führt aber niemals Keratohyalin. Dieses fehlt auch den die nekrotischen Ballen umgebenden Zellen. Vermittels der Heidenhain'schen und der Gram-Weigert'schen Färbung ist im Protoplasma der abgestorbenen Zellen in gleicher Weise ein äußerst dichtes Fadenwerk darstellbar, welches nur die Stelle des Kernes frei läßt (Fig. 16, *B*). Intercellularbrücken sind nicht mehr vorhanden.



Fig. 15.

Diese abgestorbenen Zellballen sind im Epithelnest, je nach dem Grade seiner Degeneration entweder vereinzelt (Fig. 12, *g*) oder recht zahlreich vorhanden (Fig. 11, *a*). Sie können aber auch das Epithelnest total ausfüllen (Fig. 11, *b*), wobei nur noch die peripherste Zellage *(e)* färbbar ist. Doch auch diese kann in die Nekrose einbezogen werden und dann sieht man oft Fremdkörper-Riesenzellen um die toten Zellmassen liegen.

Nach längerer Zeit kommt es in den nekrotischen Zellen zur Kalkablagerung, zunächst in Form eines feinen Staubes, dann immer dichter (Fig. 11, *g*, Fig. 13, *f*), bis endlich in der

Kalkmasse die einzelnen Zellen nicht mehr unterschieden werden können.

Durch weiteren Zerfall der nekrotischen Zellenmassen kann sich im Zentrum des Epithelnestes eine Zerfallshöhle etablieren, woraus jene schon makroskopisch sichtbaren Cystchen resultieren, die mit einer gelbbräunlichen Flüssigkeit erfüllt waren. Fig. 13 gibt einen kleinen Wandabschnitt einer solchen Cyste. Dem Stroma *(d)* sitzt das noch vielschichtige Epithel auf, welches gegen das Lumen nekrotische *(e)* und verkalkende *(f)* Zellbalken abstößt. Diese zerfallen dann zu einem kalkhaltigen Detritus *(g)* und weiterhin folgt die eigentliche Zerfallshöhle *(H)*.

Die im Stroma zumeist anzutreffende Degeneration beruht auf einer hydropischen Aufquellung und Verflüssigung desselben. Über diesen Vorgang soll gelegentlich eines der nächsten Fälle genauer berichtet werden. Hier nur so viel, daß das wuchernde Epithel zuweilen eine kleine Partie des Stromas so umwächst, daß sich in derselben durch mangelhafte Versorgung ein Stauungshydrops entwickelt, der bis zur gänzlichen Verflüssigung des Stromas fortschreitet. Es resultieren daraus mitten im Epithel liegende, mit Flüssigkeit und einem Detritus erfüllte Höhlen (*h* in Fig. 11 und 12), die mit Vorliebe das Zentrum der großen Epithelinseln einnehmen und im ganzen spärlich anzutreffen sind. Entsprechend der Abstammung dieser Höhlen vom Stroma sind sie ringsherum von dem auffälligen zylindrischen Basalzellenlager umgeben (Fig. 12, *h*) und imponieren zunächst als Drüsenlumina. Doch beweist die stets noch erhaltene und oft abgehobene Basalmembrane (Fig. 12, *i, i*), daß der scheinbar freie Lumenrand des angeblichen Drüsenepithels de facto der der Membrana propria aufsitzende periphere Rand der Basalzellenschicht sei.

Zum Schluß sei noch auf Fig. 11 hingewiesen. Dieselbe ist jenem Tumoranteile entnommen, der den dritten Ventrikel erfüllte. Der obere Schnittrand entspricht der freien oberen Fläche desselben. Von den im makroskopischen Befunde daselbst betonten flachen Höckern sind hier zwei zum Teil abgebildet *(H, H.)*. Aus der Figur ist zu ersehen, daß einem jeden solchen Höcker ein größeres Tumornest zu Grunde liegt. Das

Gefüge der Geschwulst bedingt, also nicht nur ihre alveoläre Schnittfläche, sondern auch ihre höckerige Oberfläche.

Weiter ist aus der Figur zu ersehen, daß jeder dieser Höcker noch mit einer dünnen Lage von faserigem (Glia-) Gewebe überzogen ist, d. i. die dislozierte Wandauskleidung des dritten Ventrikels. Der Ependymepithelüberzug derselben ist an diesem, 21 Jahre in Alkohol liegenden Präparate nicht mehr nachweisbar.

Die Beschreibung des Schädels folgt in einem späteren Abschnitte.

Fassen wir unseren Befund kurz zusammen, so ergibt er folgendes.

Bei einem offenbar nach langer Krankheitsdauer verstorbenen, kleinen und atrophischen weiblichen Individuum von 20 Jahren mit trockener, schülfernder Haut, auffallend kleiner Schilddrüse, enger Aorta, unentwickelten Brustdrüsen, infantilem Genitale und unbehaartem Schamberg fand sich im Gehirn ein Plattenepitheltumor, der trotz mangelnden Nachweises von Gefäßeinbrüchen und Metastasen schon nach dem histologischen Aufbau als Karzinom angesprochen werden muß. Der Tumor ragt mit einem Segment an der Hirnbasis heraus und trägt daselbst die komprimierte und zum größten Teil substituierte Hypophyse und ist nach oben in die dritte Kammer hineingewachsen. Er ist aus dem Infundibulum hervorgegangen und liegt dementsprechend, wie dieses, hinter dem Chiasma und innerhalb des Circulus arteriosus. Wir sind nach alledem berechtigt anzunehmen, daß die Geschwulst aus den infundibularen, uns schon bekannten Pflasterepithelresten des Hypophysenganges hervorgegangen war. Die Diagnose lautet somit: Pflasterepithel-Karzinom des Hypophysenganges. (Im alten Sektionsprotokoll findet sich die Diagnose: »Adenosarkoma hypophyseos« eingetragen.)

Fall 2. B. R., 16jähriger Lehrling.

24. April 1904. (Museal noch nicht eingereiht.)

Den klinischen Befund dieses von Herrn Professor v. Frankl-Hochwart beobachteten, erst jüngst zur Obduktion gelangten Falles wird Herr Dr. Arthur Berger an anderer

Stelle ausführlich berichten.[1] Hier sei darüber nur kurz das Wichtigste gesagt.

Die ersten Krankheitssymptome stellten sich bei dem Patienten 4 Jahre ante exitum ein. Sie begannen mit Kopfschmerzen, die sich nach einem vor 3 Jahren erfolgten Sturz zu großer Heftigkeit steigerten und mit Erbrechen verbunden waren. Es gesellte sich daran ein rapider Verfall der Sehkraft und nach 6 Monaten war der Patient fast blind. Zugleich begann sich eine starke Fettablagerung bemerkbar zu machen. Dagegen soll der Kranke seit Beginn der Krankheit im Körperwachstum zurückgeblieben sein.

Ein Jahr nach dem Sturze (also 3 Jahre ante exitum) wurde folgender Befund aufgenommen: Körperlänge 138 *cm*, Kopfhaar schütter. Die Haut am Körper, namentlich am Genitale sehr fettreich. Rechtes Auge amauratisch, lings Fingerzählen in $1^1/_2$ *m* bei sektorenförmigen Gesichtsfeld. Atrophia nervi optici utriusque post neuritidem.

Bald darauf vollständige Amaurose, heftiges Erbrechen, Benommenheit, Opistotonus, Starre der Extremitäten und vereinzelt epileptiforme Anfälle. Am 13. Mai 1902 Vorstellung des Patienten im Wiener »Verein für Psychiatrie und Neurologie« mit der Diagnose Tumor cerebri mit Beteiligung der Hypophyse.

Nach diesen heftigen Erscheinungen folgte eine allmähliche Besserung des Zustandes und namentlich Wiederkehr der Sehkraft, so daß bei beiderseitiger konzentrischer Einengung des Gesichtsfeldes die Sehschärfe rechts $\frac{5}{75}$, links $\frac{1}{10}$ war. Er konnte die Arbeit nach einiger Zeit wieder aufnehmen, und war von da an über ein Jahr lang bis kurz vor seinem Tode als Former in einer Porzellanfabrik tätig, ohne jegliche Beschwerden zu verspüren. Die letzte, 4 Wochen umfassende Phase des Leidens gestaltete sich in folgender Weise: Das bisherige Wohlbefinden wurde durch rasch sich steigernde Kopfschmerzen mit Erbrechen und Benommenheit unterbrochen. Sehschärfe rechts $\frac{1}{3}$, links $\frac{1}{2}$. Es stellte sich Opistotonus und Bradykardie ein. Der Exitus erfolgte plötzlich.

Die klinische Diagnose lautete: Tumor cerebri (Hypophysis?). Neben der Adipositas, die weiter unten zur Sprache kommt, ist in dem Krankheitsfall vor allem der Umstand von Interesse, daß der Patient progredient das Sehvermögen bis zur völligen Amaurose verlor und dasselbe nach einem von tonischen Krämpfen begleiteten Anfalle bis zu einem halbwegs brauchbaren Grade wiedergewann. Die Erklärung dafür gab die anatomische Untersuchung (s. u.).

Die am 25. April vorgenommene Obduktion (Dozent Dr. K. Landsteiner) ergab folgenden, hier auszugsweise wiedergegebenen Befund.

[1] Zusatz bei der Korrektur: Die Arbeit ist inzwischen in der Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 54, S. 448 erschienen.

Körper 146 *cm* lang. Subkutanes Fettpolster gut entwickelt, in der Submentalgegend und der Bauchhaut $1^1/_2$ *cm* dick. (Ein Vergleich mit der vor 2 Jahren angefertigten photographischen Aufnahme ergibt, daß der Fettreichtum der Haut seither bedeutend abgenommen haben muß.) Die Extremitäten und ihre Teile proportioniert.

Das Gesicht bartlos, von infantilem Habitus, die Unterlippe etwas gedunsen.

Axilla und äußeres Genitale unbehaart. Penis 6 *cm* lang, 2 *cm* dick, ohne jede Formabweichung.

Schilddrüse symmetrisch, beiderseits $4^1/_2 : 2 : 1$ *cm*. Die Schnittfläche feinkörnig, stellenweise fast glatt, blutreich. Läppchen klein. Kolloid mit freiem Auge nicht erkennbar. Stellenweise sieht man etwas dickere fibröse Stränge. Epithelkörperchen in große Fettläppchen eingebettet, normal groß.

Thymus entsprechend groß, nicht verfettet. Kehlkopf klein.

Beide Lungenunterlappen adhaerent. Aorta descendens $4^1/_2$ *cm*. A. thoracica 4 *cm* im Umfang.

Tonsillen und Zungenbälge und die Follikel im Ileum groß. Magenschleimhaut mit wenig Schleim bedeckt. Leber, Milz und Niere bieten nichts Auffallendes. Pankreas 42 *g* schwer, grob-acinös, nicht verfettet. Nebennieren, zusammen 8 *g* schwer, dünn.

Harnblase stark gefüllt, Hoden 3 *cm* lang 12 *cm* dick, Gewicht rechts 0·5 *g*, links 4·5 *g*, prall, am Schnitt hervorquellend, nicht feucht.

Samenbläschen beiderseits $2^1/_2$ *cm* lang, 3 *mm* breit. Prostata klein.

Das Schädeldach dünn, Tabula interna glatt, Impressiones digitatae tief. Dura stark gespannt. Gehirn voluminös (Gewicht 1440 *g*). Gehirnwindungen abgeplattet. Die Ventrikel stark erweitert.

An der Hirnbasis (Fig. 16) ist genau median ein über 3 *cm* im Durchmesser betragender Tumor *(T)* sichtbar. Derselbe ist von Pia überkleidet und trägt an der hellgelbweißen Oberfläche teils größere, flache, teils kleinere Höcker. Die Geschwulst liegt im Bereiche des Circulus arteriosus, hinter dem Chiasma *(Ch)*. Lateral begrenzt sie sich mit den Großhirnstielen *(P. c.)* und reicht nach hinten bis zu den Corpora mammilaria. (In der Figur nicht sichtbar, weil vom Pons verdeckt.) Vorne drängt sich der Tumor zwischen Chiasma und Hirnbasis ein und erscheint mit einem kleinen Anteile *(a)* vor dem Chiasma. Das Chiasma *(Ch)* und die Tractus optici *(Tr. o.)* sind ausgezogen, platt und über die vordere Peripherie des Tumors gespannt. Die Nervi optici, namentlich der rechte, sind von grauer Farbe. Der linke Tractus opticus *(Tr. op.)* wird von der Tumormasse überwachsen. Der Circulus arteriosus gräbt, dort, wo er dem Tumor aufliegt, seichte Furchen in ihn ein. Die rechte Art.

comm. post. ist in eine solche selbsterzeugte Furche *(F)* ganz versenkt. (In der Figur aus der Furche gehoben und wie reseziert gezeichnet.) Medial von dieser Furche ist der Tumor kompakt, lateral formiert er jedoch drei Blasen *(B)* mit durchscheinenden dünnen Wänden.

In der Mitte des Tumors, genau in der Medianebene, entspringt ein kurzer, dünner, nach vorne gerichteter Stiel *(J)*, an dem die Hypophysis hängt. Die Hypophyse selbst wurde abgeschnitten, darum ist der Hypophysenstiel im Querschnitt zu sehen.

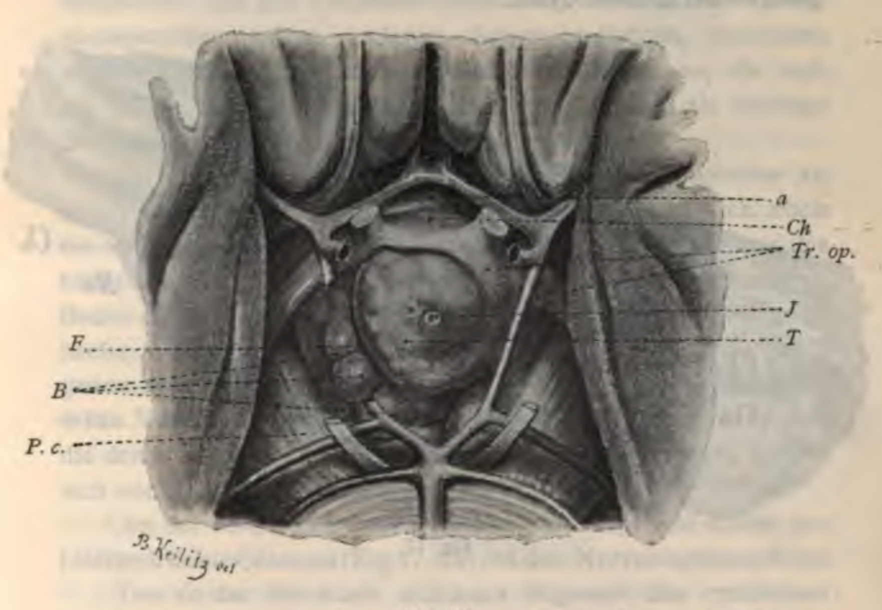


Fig. 16.

Sehr wichtige Aufschlüsse gibt uns der mediane Sagittalschnitt durch das Gehirn (Fig. 17). Wir wollen die Beschreibung desselben im Zusammenhang mit dem Ergebnisse der histologischen Untersuchung des Infundibulum und der Hypophyse besprechen, welche nach dem mikroskopischen Präparate in die Fig. 17 eingezeichnet wurden. Es ist die eine Hirnhälfte nach Abkappung des Konvexitätsteiles dargestellt.

Vorne der Stirnlappen *(St)*, unten der Schläfelappen *(Sch)*, hinten das Kleinhirn *(Kl. h.)*, Medulla oblongata *(M. O.)* und

Pons *(P)*. Der an der Hirnbasis (Fig. 16) sichtbare Tumoranteil erweist sich hier (Fig. 17) als der Boden *(B)* einer an Stelle des dritten Ventrikels befindlichen Cyste *(C)*. Dieselbe ist einkammerig, 2·8 *cm* hoch und 4 *cm* lang. Die Cystendecke *(D)* ist flordünn, in derselben ein kleiner Defekt, von dem es vorläufig nicht klar war, ob er vitaler Natur oder postuortales Kunstprodukt sei. Die übrige Cystenwand meist 1 *mm* dick. Nur der Boden der Cyste *(B)* weist eine Dicke von 6 *mm* auf. Die an der Hirnbasis (Fig. 16, *B*) sichtbaren, bläschenförmigen Tumoranteile erweisen sich als besonders dünnwandige, buchtige Ausstülpungen der großen Cyste.

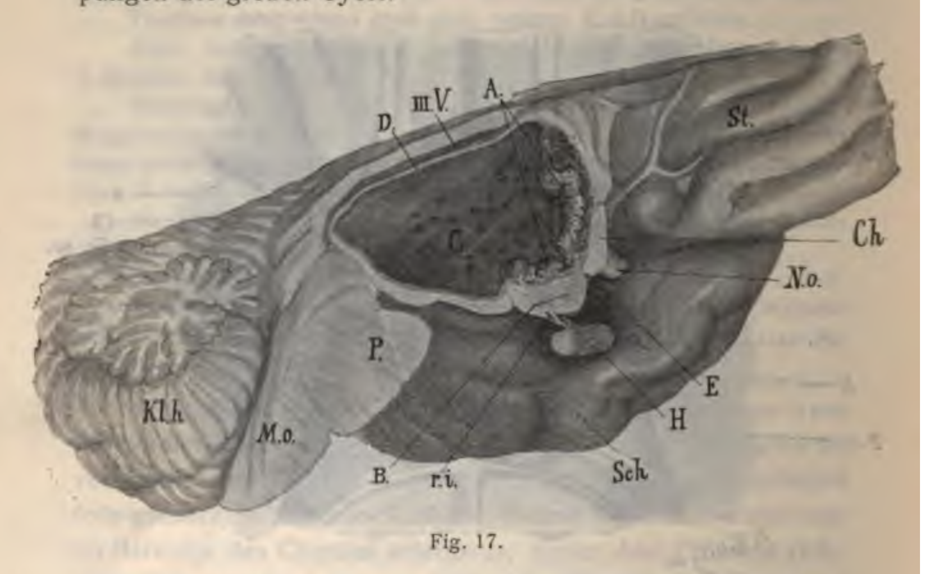


Fig. 17.

Die innere Auskleidung der Cyste ist glatt, graurötlich und am ehesten mit einer zarten Mundschleimhaut vergleichbar. Derselben sitzen zahlreiche, erhabene, dunkelrotbraune, mit glitzernden Cholestearinkristallen besetzte, fest haftende Knötchen auf (Fig. 17, um *C*). Ebenso aussehende, nur weit größere, wie schollige Massen sitzen vorne und unten der Cystenwand auf *(A)*. Mikroskopisch handelt es sich um in Organisation begriffene, hämorrhagisch inbibierte und von Cholestearinkristallen durchsetzte Fibrinniederschläge, ein Zeichen alter, ins Cystenlumen stattgehabter Hämorrhagien.

Auf der Schnittfläche besteht die Cystenwand aus einer weißlichgrauen, weichen Substanz. Nur im Bereiche des dicken Cystenbodens *(B)* sind in dieselbe Sandkörner eingelagert, und zwar in so großer Zahl, daß sich das Gewebe nur schwer schneiden läßt und zerbröckelt.

Der Cysteninhalt besteht aus einer braungrünen Flüssigkeit, in der zahlreiche Cholestearinkristalle suspendiert sind. Da in der Cystendecke ein Loch bestand, fand sich auch in dem Hirnventrikel die gleiche Flüssigkeit vor. Ebenso fanden sich auf dem Ependym der Rautengrube jene hämorrhagisch imbibierten und mit Cholestearinkristallen durchsetzten Fibrinniederschläge neben anderen, lichter gefärbten, besonders großen Ependymgranulationen ähnelnden Knötchen, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung (s. u.) als kleinste Geschwulstmetastasen enthaltend herausstellen.

Die Umgebung der Cyste betreffend, wäre folgendes zu sagen. Oberhalb der zarten Decke der Cyste findet sich noch ein kleiner Rest des dritten Ventrikels (Fig. 17, III. V.) vor. Es bildet somit die Cystendecke zugleich den stark gehobenen Boden des dritten Ventrikels. Das werden wir mikroskopisch noch nachzuweisen haben. Der erste, bei oberflächlicher Betrachtung gewonnene Eindruck, als sei die Höhle *C* der erweiterte dritte Ventrikel, *B* der Boden der dritten Kammer und *D* eine die dritte Kammer nach oben abschließende Membrane, erwies sich somit als nicht zutreffend.

An der vorderen unteren Cystenwand liegt von außen das plattgedrückte Chiasma (Fig. 17, *Ch*) mit dem Nervus opticus *(N. o.)*.

Das an der Hirnbasis sichtbare Segment des cystischen Tumors trägt an einem sehr kurzen Stiel die Hypophyse *(H)*. Dieselbe wiegt 0·5 *g*, ist 16 *mm* breit, 4 *mm* hoch und mißt im anterio-post. Durchmesser mitsamt dem Hinterlappen 8 *mm*. Das Organ ist somit in Bezug auf Größe und Gewicht völlig normal, nur seine Form ist eine etwas platte.

Der Vorderlappen der Hypophyse (in der Figur dunkel gehalten) entsendet nach oben wie gewöhnlich den Fortsatz, der die vordere Peripherie des Hypophysenstieles einnimmt (siehe Fig. 17). Von diesem ist nur die untere Hälfte vorhanden, die obere ist bereits in den Tumor aufgegangen.

[illegible] Demnach besteht kein Zweifel, daß der Tumor seinen Ausgangspunkt aus dem oberen Ende des Hypophysenstieles, und zwar aus der Endanschwellung des Vorlappens seinen Anfang nahm und sich zunächst in jenen in Fig. III (Tafel) mit G bezeichneten Wulst hinein erstreckte, der den Recessus opticus vom Recessus infundibuli trennt. In dem Maße, als sich dieser Wulst durch die Geschwulsteinlagerung vergrößerte, hob sich seine obere, mit Ependym bekleidete Fläche, die zugleich den Boden der dritten Kammer darstellt, immer mehr, bis endlich die Geschwulst die Stelle des dritten Ventrikels einnahm und dieser in stark reduziertem Zustande oberhalb derselben Platz fand. Ein Vergleich der Fig. III (Tafel) und Fig. 17 macht es uns klar, warum das Chiasma *(Ch)* nach vorne und der Recessus infundibuli *(r. i.)* nach hinten verdrängt werden mußte. Dieser ragt noch mit einem Teil in den Stiel hinunter (Fig. 17, *r. i.*), wurde aber nach oben durch die Geschwulst von dem dritten Ventrikel abgetrennt, füllte sich mit Blut und verlor sein Epithel, das schon unter normalen Verhältnissen defekt zu sein pflegt.

Der Schädel konnte nicht aufgehoben werden. Die Sella turcica war nicht im mindesten vergrößert. Das Röntgenbild derselben ist bei Schüller Tafel 6, Fig. 6, nachzusehen, wo es als Beispiel einer erhaltenen Synchondrosis sphenooccipitalis angeführt wird.

Mikroskopische Untersuchung: Da der histologische Aufbau dieses Tumors in allen wesentlichen Punkten dem vorhergegangenen gleicht, wollen wir bei der Beschreibung desselben bloß seine individuellen Eigenschaften besonders hervorheben und uns im übrigen mit einem Hinweis auf den ersten Fall begnügen.

Die Cyste ist an der Innenwand überall mit [illegible] Plattenepithel ausgekleidet. Am [illegible] ver-

hält es sich an der zarten Cystendecke. Dieselbe trägt unten (Fig. 18, *A. a.*) ein stark abgeplattetes, höchstens dreischichtiges Pflasterepithel, aus Stachel- und Riffzellen bestehend. Keratohyalin, Hornschuppen und drüsige Anhänge fehlen vollkommen. Das Pflasterepithel sitzt einem dünnen, vielfach geschrumpften Bindegewebslager auf *(A. b.)*, welches nirgends einen Papillarkörper bildet. Dieses Bindegewebslager fehlt an keiner Stelle der Cystenwand. Auf das Bindegewebe folgt eine dünne Lage von gliös-nervösem Gewebe *(A. c.)*, dem ein gut erhaltenes,



Fig. 18.

einreihiges, kubisch-zylindrisches Epithel aufsitzt *(A. d.)*. Es ist das das Ependymepithel der dritten Kammer. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Cystendecke zugleich den Boden der dritten Kammer bildet, diese sich somit oberhalb der Cyste befindet.

Dort, wo die rotbraunen Fibrinknötchen und die größeren, gleich aussehenden Massen (Fig. 17, *A*) der Cysteninnenwand aufsitzen, fehlt das Epithel und das darunter liegende Bindegewebe wächst in die Fibrinmasse ein, es mehr oder weniger ersetzend. Das Bindegewebe ist hier derb, kernarm, sehr reich

an Pigment und Cholestearinkristallen. Um letztere herum liegen zahllose Fremdkörper-Riesenzellen. Die in der Rautengrube gefundenen Fibrinknötchen sind viel jüngeren Datums und sitzen epithellosen Stellen auf.

An der lateralen Cystenwand ist das auskleidende Pflasterepithel weniger komprimiert, stellenweise mit einer kubischen Basalzellenlage versehen (Fig. 18, *B. a*) und entsendet hie und da einen soliden Epithelfortsatz in die Tiefe *(B. b.)*. Diese Epithelfortsätze erinnern durch ihre gut ausgeprägte zylindrische Basalzellenlage und die größeren und lichteren Zellen



Fig. 19.

im Zentrum schon ganz an die im ersten Fall reproduzierten Bilder.

Auch an der unteren Cystenwand entsendet das auskleidende Pflasterepithel solide Fortsätze, doch sind dieselben hier weit mächtiger entwickelt und formieren in ihrer Gesamtheit den 6 *mm* dicken Boden der Cyste (Fig. 17, *B.*). Ein Schnitt aus dieser Gegend gleicht vollkommen den im Falle 1 gegebenen Bildern, so daß es überflüssig wäre, hier dieselben nochmals zu reproduzieren. Es wiederholt sich hier dieselbe, aus Bindegewebe und Glia bestehende Grundsubstanz, die gleiche Basalzellenschicht der Epithelnester, die Membrana propria, der dieselben aufsitzen, die Intercellularbrücken des Epithels und dessen Neigung zur Bildung von Schichtungs-

kugeln; ferner das Hydropischwerden der Epithelzellen, die infolgedessen zu einem Netzwerk werden, die charakteristische Form der mortifizierten Epithelzellballen (Fig. 19, *A. b.*) und deren große Neigung zur Verkalkung, endlich die durch Hydrops und Verflüssigung des Stromas entstehenden, echte Cysten vortäuschenden Hohlräume. Letzterer Vorgang ist etwas häufiger anzutreffen als im ersten Falle und spielt sich im Zentrum der größeren Epithelnester ab. Die durch Verflüssigung des Stromas entstandenen Hohlräume stehen zuweilen so dicht beisammen (Fig. 19, *A. a.*), daß das dazwischen liegende Epithel *(c)* auf ein zartes Balkennetz reduziert wird. An anderen Stellen (Fig. 19, *B.*) ist dieses Balkenwerk dicker und erinnert an manche Pflasterepithelkarzinome der Haut.

Für die maligne Natur des Tumors sprechen folgende zwei Befunde. Seitlich von der Cyste, eine Strecke weit von ihr entfernt, liegen in der Hirnsubstanz isolierte Tumorzellhaufen, welche von einer verdichteten Glia- oder von einem sklerotischen Bindegewebe und Fremdkörper-Riesenzellen umgeben sind. Diese, als regionäre Metastasen aufzufassenden Geschwulstherde bestehen zum größten Teil, wenn auch nicht ausschließlich, aus jenen typischen, mortifizierten Zellen, die auch verkalken können. In diesem Falle kann dann das dieselben umgebende, sklerotische Bindegewebe eine Metaplasie zu Knochen eingehen. Über diesen letzteren Vorgang soll im nächsten Falle ausführlich berichtet werden.

Ferner stellte es sich heraus, daß die als besonders groß bezeichneten Ependymgranulationen der Rautengrube *(s. o.)* Tumornester beherbergen. In Fig. 20 sieht man eine solche Granulation bei ganz schwacher Vergrößerung. Das Ependymepithel *(a)* setzt sich in typischer Weise eine Strecke weit auf die Granulation fort. Diese selbst besteht hauptsächlich aus Glia *(b)* und in diese eingelagert finden sich größere und kleinere, fast durchwegs abgestorbene, also schon ältere Geschwulstzellnester *(c)*. Es ist vielleicht nicht zu gewagt, wenn wir annehmen, daß es sich um Impfmetastasen handle. Dabei müssen die Geschwulstkeime vor längerer Zeit durch den Defekt der Cystenwand, zusammen mit dem anderen Cysten-

inhalt, dahin gelangt sein, wobei eine Haftung derselben gerade an den Ependymgranulationen erfolgte. Damit ist aber schon zugleich gesagt, daß der in der hochgradig verdünnten Cystendecke vorgefundene Defekt (von dem es bei der Sektion nicht sicher war, ob er nicht etwa erst bei der Hirnherausnahme entstanden war) erstens vitaler Natur, zweitens älteren Datums sein müsse.

Wenn wir dieses Resultat der anatomischen Untersuchung mit dem klinischen Verlaufe vergleichen, so ergibt sich eine völlige Übereinstimmung. Der Vorgang muß sich folgendermaßen abgespielt haben: Die langsam, aber unaufhaltsam wachsende Cyste führte durch Druck aufs Chiasma zur Abnahme des Sehvermögens bis zur Erblindung. Eines Tages platzte jedoch die Cyste, wobei sich ihr Inhalt in die Ventrikel entleerte. Klinisch manifestierte sich dies Ereignis als ein Ansteigen der Krankheitssymptome bis zu ihrem Gipfel (Mai 1902), wobei noch Benommenheit und tonische Krämpfe hinzukamen. Sind doch letztere für den plötzlichen Flüssigkeitserguß in die Ventrikel charakteristisch. Durch das Platzen mußte sich die Cyste verkleinert haben, der Druck aufs Chiasma nahm ab und dadurch wurde die allmählich erfolgende Restitution der Sehkraft ermöglicht.



Fig. 20.

Hypophyse. Der Druck von Seite des Tumors bewirkte zwar eine unwesentliche Abplattung der Hypophyse, mikroskopisch ist dieselbe jedoch völlig normal. Die chromophilen Zellen überwiegen an Zahl, darunter sind wieder die eosinophilen zahlreicher als die cyanophilen. Mit der Heidenhainschen Färbung sind in den Zellen Granula darstellbar, die die Zellen zuweilen total erfüllen. Wichtig ist der an kompletten Serien durch den Stiel und dessen Ansatz am Tumor gewonnene Befund, daß im Fortsatz in ganz typischer Weise mehrere Plattenepithelhaufen liegen. Damit ist der Beweis erbracht, daß der vorliegende Fall in der Tat ein solcher ist, wo Plattenepithelhaufen am Hypophysenstiel vorkommen. Dieser Umstand stützt unsere Annahme, daß der Tumor aus Plattenepithelresten des Hypophysenganges hervorgegangen sei.

Schilddrüse: Das Organ wurde makroskopisch etwas klein befunden und zeigt histologisch sowohl parenchymatöse als auch interstitielle Veränderungen. Die typischen, mit Kolloid gefüllten und einem einschichtigen kubischen Epithel ausgekleideten Follikel sind in der Minorität und fehlen in manchen Schnitten vollständig. An Stelle derselben finden sich kolloidfreie Follikel, deren Lumen mit desquamierten Zellen total erfüllt ist, bei erhaltenem, einschichtigem Wandepithel. Oder es finden sich Follikel, die an einer zirkumskripten Stelle oder in der ganzen Peripherie ein vielschichtiges Zelllager aufweisen, ohne den scharf gegen das Lumen abgesetzten Saum zu besitzen. In jenen, durch starke Zellvermehrung und Desquamation und Kolloidschwund auffallenden Gebieten ist das interstitielle Bindegewebe deutlich vermehrt und die Blutkapillaren stark gefüllt. Rundzellenansammlungen fehlen. Recht häufig sind im Bindegewebe Fettzellen anzutreffen, ein Befund, dem man nur bei den höheren Graden allgemeiner Adipositas zu begegnen pflegt (Erdheim [2]). In den Epithelzellen sind Fettkörnchen in normaler Menge vorhanden.

Einen ähnlichen Schilddrüsenbefund hatten wir bisher nur einmal zu erheben Gelegenheit gehabt. Es handelte sich um ein 29jähriges, männliches Individuum, das an biliärer Lebercirrhose verstorben war. Es fanden sich Zurück-

gebliebensein des Körperwachstums bei offenen Epiphysenfugen, Myxoedem der Haut, abnorm kleine Schilddrüse und hypoplastische Hoden.

Die Untersuchung der übrigen Organe in unserem Falle vom 16jährigen Knaben ergab folgendes: Epithelkörperchen normal. Die Fettzellen im Stroma nicht vermehrt.

Thymus. Mark und Rinde meist noch gut abgrenzbar. Hassal'sche Körperchen sehr groß, oft verkalkt. Die Involution des Organs und seine Substitution durch Fettgewebe eingeleitet, aber noch nicht weit gediehen.

Pankreas zeigt, insbesondere in Bezug auf die Langerhans'schen Zellhaufen, normale Verhältnisse; Fettzellen im Stroma nur ganz vereinzelt und klein.

Nebennieren, Mark und Rinde normal; die Markzellen zahlreich vorhanden, chromaffine Reaktion positiv.

Hoden. In den Tubulis contortis, die zum großen Teil bereits ein ausgebildetes Lumen besitzen, finden sich zahlreiche Ursamenzellen, Spermatocyten und sehr spärliche Spermatozoën. Interstitien eng, mit spärlichen Zwischenzellen. Die hyaline Innenzone der Kanälchenwandung tritt stellenweise etwas deutlicher hervor.

Von den Kristallgebilden sind die Charcot-Leyden'schen Kristalle fast in jedem Kanälchen anzutreffen. Aber auch Reineke'sche Kristalloide und Lubarsch'sche Kristalle konnten nachgewiesen werden.

Die Fettverteilung im Hoden bietet normale Verhältnisse. Die Hoden stehen somit am Beginne der Pubertätsentwicklung und sind in Anbetracht des Alters des Individuums in geringem Grade zurückgeblieben.

Prostata. Das Drüsengewebe tritt gegen das muskulös-fibröse Stroma stark zurück. Die Drüsenlumina klein und weit aneinander liegend. Ihr Epithel zweischichtig. Ein homogener Inhalt nur in den größeren Ausführungsgängen. Keine Prostatasteine.

Samenblase. Das an der Innenwand befindliche Septennetz ist sehr einfach gebaut, dessen Stroma reichlich. Das Lumen eng, die muskuläre Wand mächtig entwickelt. Das auskleidende Epithel zweischichtig. Im Lumen zerfallende Zellen, aber keine Spermatozoën.

Fettgewebe. In Anbetracht des abnormen Fettansatzes wurde Fettgewebe, namentlich aus der Subcutis, der histologischen Untersuchung zugeführt. Diese ergab hier normale Verhältnisse. Die Fettzellen hatten die gewöhnlichen Ring-

formen, ihre Kerne waren meist typisch lochförmig, das Stroma und Kapillarsystem zwischen den Fettzellen äußerst spärlich.

Ganz anders war jedoch dasjenige Fettgewebe aufgebaut, in dem die Halseingeweide eingebettet sind. Bei der Präparation der Epithelkörperchen fiel es auf, daß die hier normaliter vorkommenden Fettläppchen ungewöhnlich groß und zahlreich, ferner nicht gelb, sondern rötlich-grau waren. Dieser Umstand erschwerte das Finden der Epithelkörperchen ganz bedeutend. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten alle diese Fettläppchen folgenden, an embryonale oder ganz jugendliche Verhältnisse erinnernden Bau. Die Fettzellen enthielten noch namhafte Mengen Protoplasma, in das nicht ein großer, sondern sehr zahlreiche kleine Fetttropfen eingelagert waren. Doch gab es alle Übergänge von solchen Zellen, die zahllose feinste, bis zu solchen, die einige wenige größere Tropfen enthielten. Zellen, die nur einen großen Tropfen enthielten, lagen nur in der äußersten Peripherie der Läppchen. Sehr in die Augen springend war ferner der große Reichtum und die enorme Füllung der Blutkapillaren und größeren versorgenden Gefäße im Läppchen. Kleinere Rundzellenansammlungen lagen namentlich um die Venen herum.

Zusammenfassung: Ein 16jähriger Knabe stirbt nach 4jähriger Krankheitsdauer unter den allgemeinen Symptomen eines Hirntumors. Die Sehstörungen und die abnorme Fettleibigkeit verweisen auf die Hypophysengegend als Sitz der Neubildung. Die anatomische Untersuchung ergab eine cystische, malign entartete Plattenepithelgeschwulst des Hypophysenganges, die sich in der oberen Hälfte des Infundibulum entwickelte und die Stelle der dritten Kammer einnahm. Die Neubildung sitzt dabei extra- und zwar subventrikulär. Sie ragt mit einem Segment an der Hirnbasis hervor, liegt daselbst hinter dem Chiasma, und zwar innerhalb des Circulus arteriosus und trägt am unversehrten Rest des Infundibulum die intakte Hypophyse. Mikroskopisch besteht eine weitgehende Übereinstimmung des Aufbaues dieser Geschwulst mit der im ersten Falle, und ihre Malignität wird durch regionäre und Impfmetastasen erwiesen. Von den mit der Hirngeschwulst

Hand in Hand gehenden trophischen Störungen seien besonders hervorgehoben: der abnorme Fettansatz, der infantile Habitus bei etwas zurückgebliebenem Genitale (Hoden) und allgemeinem Körperwachstum und die parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen in der Schilddrüse.

Fall 3. Museal Nr. 2133 vom 11. Mai 1844.

Make Theresia, 11 Jahre alt, Kräutlerstochter.

Körper von angemessener Größe, abgezehrt, blaß, Decubitus am Kreuzbein.



Fig. 21.

Von den inneren Organen ist nichts Besonderes notiert. Die Schilddrüse wird als blaß bezeichnet. Leber, Milz, Pankreas normal.

Das Schädelgewölbe dünn, Glastafel stellenweise merklich rauh. Innere Hirnhäute sehr zart. Die Seitenventrikel ungemein ausgedehnt »Septum floräh nlich verdünnt, Schenkel des Fornix plattgedrückt, an die Streifenhügel angeklebt.«

An der Hirnbasis (Fig. 21) sitzt genau in der Medianebene, doch etwas mehr nach rechts sich erstreckend ein 3 *cm* langer

und $4^1/_2$ *cm* breiter Tumor *(T)*. Derselbe ist von Pia überzogen und besitzt eine teils fein- teils grobhöckrige Oberfläche, eine mattgelbe Farbe und eine sehr erhebliche Konsistenz. Vorne drängt die Geschwulst die Stirnlappen etwas auseinander und ist tief in dieselben eingepreßt. Hinten stößt sie an den Pons *(P)* und seitlich an die Schläfelappen *(Sch)*. An den rechten Schläfelappen ist sie unzertrennlich angewachsen. Die Pedunculi cerebri *(P.c.)* werden auseinandergedrängt. Die Geschwulst greift nach oben hin auf die Hirnbasis über und ist von derselben nicht zu trennen. Im Verhältnis zum geringen Alter des Individuums ist der Tumor viel größer als in den vorhergehenden Fällen und bedeckt infolgedessen ein viel größeres Areal. Die Verhältnisse des Chiasma und des Circulus arteriosus, die vor dem Tumor, respektive zwischen diesem und der Hirnbasis zu suchen wären, können nicht klargestellt werden, da die große Geschwulst den Einblick verwehrt. Doch ist es klar, daß auch in diesem Falle die Neubildung im Bereiche des Tuber cinereum liegt und aus dem oberen Ende des Infundibulum seinen Anfang genommen hat. Dementsprechend trägt der Tumor, genau wie im Falle 2, an einem kurzen Stiel *(J)* die intakte Hypophyse *(H)*. Der Stiel entspricht der noch erhaltenen Hälfte des Infundibulum, inseriert am Tumor genau in der Medianebene, behält eine stark nach vorne gekehrte Richtung bei und ist bandförmig plattgedrückt. Die Hypophyse ist 12 *mm* breit, 3 *mm* hoch und mißt 6 *mm* im anteroposterioren Durchmesser. Sie ist somit normal groß, nur etwas plattgedrückt. (In der Fig. 21 ist die Hypophyse, um den Stiel zur Ansicht zu bringen, zurückgeschlagen worden.)

Die Ähnlichkeit in der Topographie dieses Tumors mit den vorhergehenden Fällen geht so weit, daß das bedeutende Hinaufgedrängtsein des Bodens der dritten Kammer sich auch hier wiederholt. Die Geschwulst (Fig. 22, *T*) hebt den Boden der dritten Kammer bis zum Niveau der Thalami optici. Letztere *(T. o.)* sind auf 3 *cm* auseinander getrieben. Die um die Geschwulst laufende bis 6 *mm* tiefe Furche *(F)* entspricht dem spaltförmigen, mit Ependym ausgekleideten Rest der dritten Kammer.

Beim Einschneiden zerbröckelt der Tumor sehr leicht, sein Gefüge ist ein erdiges. Die zahlreichen in die Geschwulstmasse eingelagerten Kalkkonkremente fallen leicht aus. In der Tiefe ist der Tumor knochenhart und nicht schneidbar. Auf der Schnittfläche erscheinen mehrere hanfkorn- bis über haselnuß-große Cysten, von denen die zwei größten in Fig. 21 und 22, *C*, abgebildet sind. Ihre Wände sind glatt, glänzend, jedoch durch

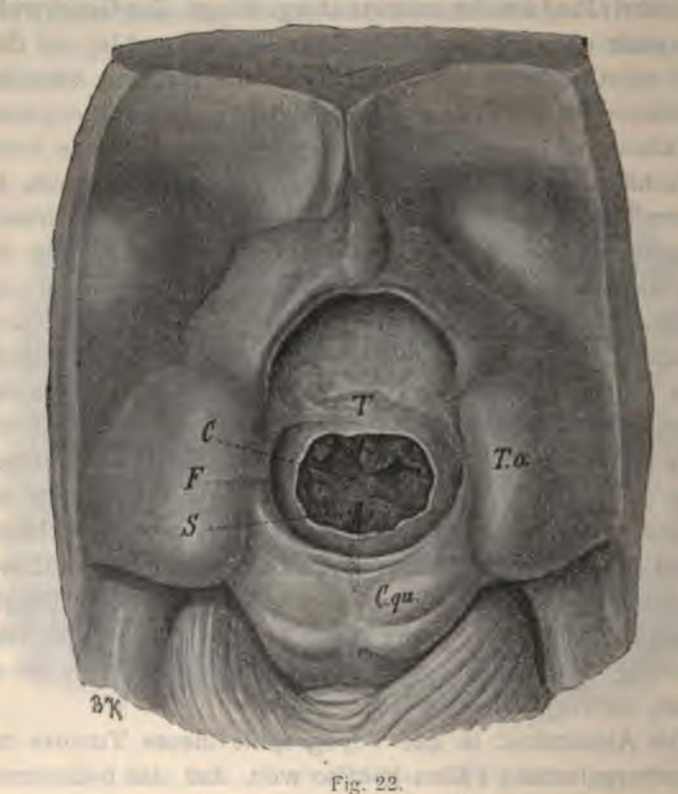


Fig. 22.

Einlagerung der starren, mattgelben, erdigen Massen ganz uneben-höckrig und nicht kollabierend. Der flüssige Inhalt führt zahlreiche Cholestearinkristalle. Die größte Cyste nimmt den in die dritte Kammer sich vorwölbenden Tumoranteil ein (Fig 22, *C*) und erstreckt sich, wie die eingelagerte Sonde *(S)* demonstriert unter das Corpus quadrigeminum *(C. qu.)*, welches unterminiert, in die Breite ausgezerrt und abgeflacht ist. (Die

zur Sichtbarmachung der Cysten *C* dienenden Defekte sind künstlich angelegt.)

»Der Raum der Sella zu einem etwa eine Kirsche fassenden Cavum erweitert.« Da der Schädel nicht aufgehoben wurde, kann darüber nichts weiter angegeben werden. Nur so viel ist klar, daß die normal große Hypophyse eine so große Sella nicht beanspruchen konnte. Es ist darum der Schluß gestattet, daß die Erweiterung der Sella dadurch entstanden war, daß sich ein Teil der Tumormasse in sie hinein erstreckte.

Die kleinen, mit stark cholestearinhaltigem Inhalt gefüllten Cysten werden im alten Sektionsprotokolle als »weiße, seidenglänzende, eingehülste Cholestearinanhäufungen« beschrieben und, offenbar darauf gestützt, wurde die Diagnose »Cholesteatoma meningum« eingetragen. Die folgende mikroskopische Untersuchung wird jedoch die Zugehörigkeit des Tumors zu unseren Plattenepithelgeschwülsten des Hypophysenganges erweisen.

Mikroskopische Untersuchung: Die in die dritte Kammer sich vorwölbende Cyste ist mit einem niederen geschichteten Pflasterepithel (Fig. 23, *a*) ausgekleidet. Dasselbe ist stellenweise bloß zweischichtig, besitzt aber eine dunkelkernige Basalzellenlage und besteht aus Stachel- und Riffzellen. Das Epithel sitzt einem gut ausgeprägten Bindegewebslager *(b)* auf, welches über dem basalen Tumorabschnitte in die Pia übergeht und so seinen pialen Ursprung dokumentiert. Auf das Bindegewebe folgt erst das gliös-nervöse Hirngewebe *(c)*, welches auch der zarten oberen Cystenwand nicht fehlt, wenn es hier auch bloß $^1/_2$ *mm* dick ist. Ein Ependymepithel (wie es im Falle 2 nachgewiesen wurde) ist in dem 60 Jahre alten Spirituspräparat nicht mehr nachzuweisen.

Stellenweise erfährt das Epithel eine Verdickung *(d)* und daselbst treten auch schon jene typischen nekrotischen Zellen auf, die zunächst einzeln oder in kleinen Verbänden liegen. Im weiteren Verlaufe kommt es durch fortgesetzte Zellwucherung und Absterben der neugebildeten Zellen zur Bildung hügelig ins Lumen vorspringender Gebilde *(e)*, in denen die toten Zellmassen schichtweise übereinander liegen. Durch Verkalkung nehmen letztere eine erdige Beschaffenheit an und

bilden die schon makroskopisch beschriebenen Wandeinlagerungen.

Ein Schnitt durch den kompakten, die Hauptmasse des Tumors bildenden basalen Anteil gibt ein sehr abwechslungsreiches Bild. Zunächst findet man recht oft Bilder, die denen im Falle 2 beschriebenen und in Fig. 19, *B*, wiedergegebenen gleichen. Nur pflegen die durch Ödem und Verflüssigung des Stromas entstandenen und von der Basalmembran eingesäumten



Fig. 23.

Pseudocysten größer und die sie trennenden Epithelstränge schmäler zu sein.

Ferner finden sich hier ebenfalls, wenn auch kleinere und zahlreichere wirkliche Cysten, deren Wandauskleidung die in Fig. 23 veranschaulichten Verhältnisse wiedergibt. Die schichtweise in denselben sich auftürmenden nekrotischen Zellmassen sind hier weit größer und füllen als parallel nebeneinander stehende Säulen das Lumen zum großen Teil aus. Diese Zellnekrose betrifft meist die ganze Dicke des Epithels, so daß, wie

dies schon in Fig. 23, *f*, zu sehen ist, das Bindegewebe in direkten Kontakt mit den nekrotischen Zellmassen kommt. Es treten dann zunächst um letztere zahlreiche Fremdkörper-Riesenzellen auf und dann beginnt das Bindegewebe zwischen die toten Epithelzellen einzuwachsen. Dadurch kann die Cystenwand auf längere Strecken aufgehoben werden und in solchen Schnitten finden sich dann einzelne Fragmente von Cysten in einem bunten, unentwirrbaren Durcheinander.

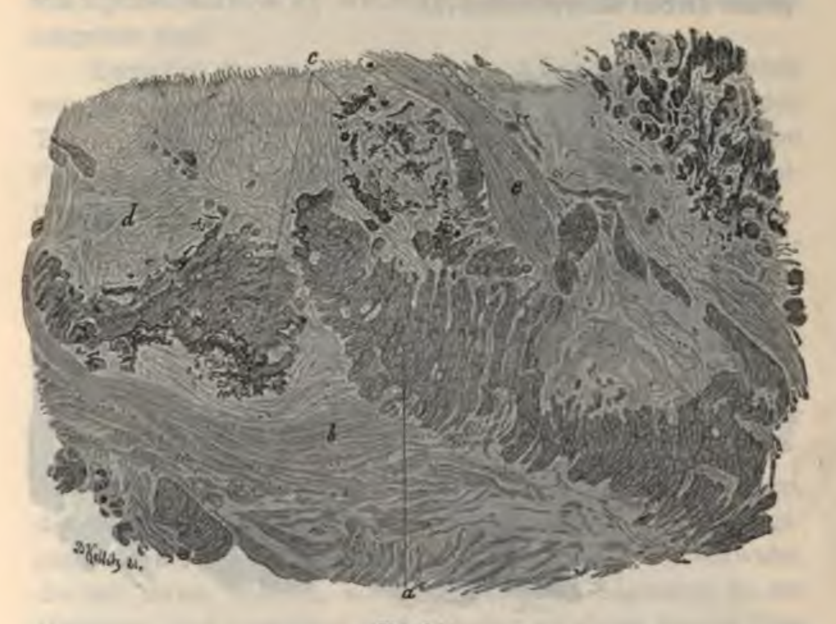


Fig. 24.

Die abgestorbenen, von Bindegewebe (Fig. 24, *b*) durchwachsenen Epithelmassen *(a)* drücken dem vorliegenden Falle sein individuelles Gepräge auf. Die meisten zur Untersuchung gelangten Gewebsstücke ergaben das in Fig. 24 reproduzierte Bild, welches ohne die an den Cysten gewonnene Erfahrung ganz unverständlich gewesen wäre. Ein Vergleich mit der Fig. 23 wie auch mit der bei Fall 1 gegebenen Fig. 13 ergibt, daß die Zellmasse *a* in Fig. 24 nach dem Charakter ihrer Zellen, deren schichtweiser Anordnung und der Formierung eines säulenförmigen Gebildes einst in einer Cyste entstanden

sein mußte, nach deren Verödung und bindegewebiger Durchwachsung sie, die alte Form beibehaltend, liegen geblieben ist. Waren die nekrotischen Epithelmassen verkalkt, so findet oft ein Abbau an denselben statt; die Kalkmassen nehmen dann zerfressene Formen an *(c)* und in den benachbarten Leukocyten sind Kalkkörner nachweisbar. Das die toten Zellmassen einhüllende und durchwachsende Bindegewebe zeigt alle Übergänge von einem äußerst lockeren und feinfaserigen *(d)* bis zu einem derben sklerotischen *(e)*.



Fig. 25.

In dem sklerotischen Bindegewebe kann es ferner allmählich zur Ausbildung einer lamellären Struktur (Fig. 25, *a*) und zum Auftreten von typischen Knochenkörperchen (Fig. 25, *b*) kommen. Wir haben dann ein typisches Knochengewebe vor uns, welches metaplastisch aus Bindegewebe hervorgegangen war und, wie dieses, die charakteristischen, geschichteten und abgestorbenen Epithelzellmassen *(c)* um- und durchwächst. In solchen Schnitten bietet die van Gieson-Färbung ein sehr erwünschtes, kontrastreiches Bild, in dem

die Epithelzellen eine hellgelbe, das Knochengewebe eine grellrote Farbe annimmt.

Das Knochengewebe formiert ein stellenweise von einem Osteoblastenlager umsäumtes Balkensystem, dessen Maschen von einem meist zarten Bindegewebe *(d)* mit dünnwandigen Gefäßen *(g)* eingenommen sind. Dieses führt stellenweise Fettzellen *(e)* und Lymphkörperchen *(f)* und nimmt somit den Charakter von Knochenmark an; überdies liegen in demselben tote Epithelballen *(h, h)*, welche von Fremdkörper-Riesenzellen umgeben sind.

Zwischen die einzelnen Cysten und Epithelmassen ziehen vom umgebenden Hirngewebe her gliöse Stränge weit in den Tumor hinein; in ihnen liegen frei und isoliert zahlreiche, von Fremdkörper-Riesenzellen umgebene abgestorbene Epithelnester.

Die Hypophyse zeigt mikroskopisch ein normales Verhalten. Am stärksten sind die eosinophilen Zellen vertreten, spärlicher die Hauptzellen, am spärlichsten die cyanophilen. Der Ansatz des Hypophysenstieles am Tumor wurde in Anbetracht der uns vom Falle 2 her bekannten, diesbezüglichen Verhältnisse und aus Schonung für das alte Präparat der mikroskopischen Untersuchung nicht unterzogen.

Zusammenfassung: Bei einem 11jährigen Mädchen, das offenbar nach längerer Krankheitsdauer zu Grunde gegangen war, fand sich eine median gelegene Hirngeschwulst, die mit ihrem unteren, kompakt gebauten Segmente an der Hirnbasis sich verwölbte und daselbst an einem kurzen Stiel die unversehrte Hypophyse trägt. Nach oben hin verdrängt sie die dritte Kammer fast vollständig und beherbergt daselbst eine größere Cyste. Der Tumor hat sich nach alldem aus der oberen Hälfte des Hypophysenstieles entwickelt. Seiner mikroskopischen Beschaffenheit nach ist er eine Pflasterepithelgeschwulst und, nach den in der Hirnsubstanz isoliert liegenden Nestern zu urteilen, maligner Natur. Es handelt sich somit abermals um ein Plattenepithelkarzinom des Hypophysenganges. Von den bisherigen Fällen zeichnet sich dieser Tumor durch eine weitgehende Nekrose und Verkalkung seines epithelialen Teiles und durch eine Metaplasie

seines Stromas zu Knochen aus, wodurch er eine sehr bedeutende Konsistenz annimmt.

Fall 4: Museal Nr. 3133 vom 17. Jänner 1870.

Z. A. 21jähriger Student. Lag auf der Augenklinik des Professors Arlt. Klinische Diagnose: Gehirnentzündung.



Fig. 26.

Obduktion:

Körper klein, mager, blaß. Aus dem Befunde der inneren Organe wäre eine beiderseitige ausgedehnte Anwachsung beider Lungen zu erwähnen, »Schilddrüse klein.« Leber blaßbraun, mäßig derb. Milz braunrot, derb.

Schädeldach sehr dünnwandig. Dura straff gespannt, dünn, innere Hirnhäute blaß, Hirnwindungen stark abgeplattet. Die Seitenventrikel erweitert, je zwei Unzen klaren Serums enthaltend.

Genau in der Medianebene der Hirnbasis (Fig. 26) befindet sich ein querovaler Tumor *(H. T.)*, etwa von der Konsistenz des Gehirns. (In der Figur behufs Sichtbarmachung des Chiasma zur Seite gedrängt.) Derselbe mißt $2^1/_2$ *cm* im queren, $1^1/_2$ *cm* im sagittalen und 2 *cm* im Höhendurchmesser und saß in der Sella turcica. Dieselbe war dementsprechend erweitert, usuriert, die Sattellehne papierblattdünn. Der Tumor hat eine glatte, vom Duraüberzug der Sella überkleidete Oberfläche und trägt nur an zwei Stellen kleine, höckerige Auswüchse *(c)*. Bei *D* ist noch ein Stück der den Clivus überziehenden Dura zu sehen.

Einen medianen Sagittalschnitt dieses Tumorknollens stellt die Fig. 27 bei vierfacher Vergrößerung in schema-



Fig. 27.

tischer Weise dar. Hiebei fällt die zierliche Zeichnung des Tumors *(T)* auf. Derselbe besteht aus einem feinen Balkensystem von gelblicher Farbe, das makroskopisch kleine, bis 1 *mm* große, mit klarer Flüssigkeit erfüllte cystische Räume einschließt. Die peripherste Tumorzone *(e)* ist mehr kompakt. Sowohl vorne *(v)* als auch hinten *(h)* ist der Tumor von einer dunkler gehaltenen Zone *(c, c)* umgeben, welche sich mikroskopisch als komprimiertes, aber durch die granulierten Zellen und ihre Lagerung wohl charakterisiertes Hypophysenvorderlappengewebe erweist. Nur bei c_1 befindet sich eine etwas größere Ansammlung desselben. An diese Zone schließt sich vorne *(v)* bereits der schwarz gehaltene Duraüberzug *(a)*, hinten

dagegen zunächst eine netzig dargestellte Schichte *(b)* und erst daran die Dura *(a)*. Mikroskopisch erweist sich die Zone *b* als aus typischem Hypophysen-Hinterlappengewebe bestehend. Im Bereiche des höckrigen Auswuchses *(d)* ist sämtliches Hypophysengewebe verdrängt und die Dura stark verdünnt.

Es ist nach diesem Verhalten ganz klar, daß der Tumor im Vorderlappen der Hypophyse zur Entwicklung kam, ihr Gewebe gegen die Peripherie hin verdrängend. Diese Annahme wird noch dadurch gestützt, daß das Diaphragma sellae nach oben verdrängt erscheint.

Der die Hypophyse einnehmende Tumor wächst mit einem dicken Anteile gegen die Hirnbasis nach oben vor und erleidet auf diesem Wege von Seite des emporgehobenen Diaphragma selbst eine sanfte Einschnürung. Die Geschwulst greift sowohl vor als auch hinter dem Chiasma auf die Hirnsubstanz über. Doch ist der hinter dem Chiasma sich ausbreitende Teil (Fig. 26, T_1) weniger entwickelt, nimmt das Tuber cinereum ein, erreicht kaum die Corpora mammillaria, drängt die Pedunculi cerebri *(P. c.)* nicht auseinander, wird jedoch in der typischen Weise von Circulus arteriosus umgriffen. (Von letzterem ist bloß die Carotis interna *[C. i.]* und communicans post. *[c. p.]* zu sehen; die Teilung der Arteria basilaris *[A. b.]* und der Abgang der Communicantes posteriores sind im Bilde vom Pons verdeckt.) Es ist darnach klar, daß der Tumoranteil T_1 längs des Hypophysenstieles gegen die Hirnbasis vorgewachsen war.

Zu weit größerer Entwicklung kam der vor das Chiasma in das Gehirn einwachsende Tumoranteil (Fig. 26, T_2). Derselbe übertrifft die intrasellare Geschwulst *(H. T.)* bei weitem an Größe, hat eine feinhöckrige Oberfläche und ist von der Pia überzogen. (Dieselbe ist bis auf die Linien *a, a, a* wegpräpariert zu denken.) Die Geschwulstmasse wächst in das Gehirn ganz nach Art einer malignen Neubildung ein, substituiert die beiden Gyri frontales I *(G. f. I.)*, wodurch dieselben enorm verbreitert und der Sulcus rectus *(S. r.)* und mit ihm der Tractus olfactorius *(T. o.)* stark zur Seite gedrängt werden. Die die beiden Stirnlappen trennende Hirnspalte *(b)* ist in ihrem hinteren Anteile nicht mehr vorhanden, weil vom Tumor verdrängt.

Das Chiasma *(Ch)* ist plattgedrückt und nach hinten verschoben. Sein medianer Anteil sowie der vordere Halbkreis des Circulus certeriosus sind nicht zu sehen, da sie beide zusammen in der Tumormasse untertauchen und von derselben stark komprimiert, vielleicht auch substituiert werden. Die Nervi optici *(N. o.)*, namentlich der rechte, derber, erleiden von Seite der sie umschlingenden Karotiden eine seichte Einschnürung.

Das Gehirn wurde durch einen Horizontalschnitt zerlegt. Nach Entfernung des Balkens (Fig. 28) sieht man zunächst, wie der Tumor mit einem großen, knolligen und mit Ependym überzogenen Anteile *(T)* symmetrisch in beide Seitenventrikel und mit seinem stumpfen, hinteren Ende in die dritte Kammer *(III. V.)* hineinragt. Er ist links vom Talamus opticus *(T. o.)* und Corpus striatum *(C. s.)* durch eine Spalte getrennt *(a)*, rechts dagegen mit beiden verwachsen *(b)*. Der Boden der dritten Kammer ist etwas gehoben.

Auch das Stirnhirn ist vom Tumor eingenommen. Derselbe bildet hier eine kleinapfelgroße Cyste *(C)*, welche hauptsächlich rechts sitzt, sich aber, wie die eingelegte Sonde *(S)* zeigt, auch auf die linke Seite hin erstreckt. Ihr Boden wird von der an der Hirnbasis sichtbaren, die beiden ersten Stirnwindungen substituierenden Tumormasse (Fig. 26, T_2) gebildet, ihre Decke ist nach erfolgtem Horizontalschnitt durchs Gehirn an der oberen, der Konvexität angehörenden Hälfte zu sehen; nach vorne ist die Hirnsubstanz auf 5 *mm* Dicke reduziert (Fig. 28 *b*), nach hinten hängt die Cyste mit dem Tumorknollen *(T)* zusammen, ist aber gegen das rechte Vorderhorn hin abgeschlossen. Ihre Wand ist mit einer schleimhautartigen, gefalteten Membran ausgekleidet und mit kleinen Kalkkonkrementen besetzt. Die Cyste war mit einer »melangeähnlichen Flüssigkeit« gefüllt.

Schädel nicht aufgehoben.

Mikroskopischer Befund. Fassen wir zunächst die große Cyste im rechten Stirnlappen ins Auge, so sehen wir, daß dieselbe mit einem geschichteten Pflasterepithel ausgekleidet ist, welches aus zwei bis acht Schichten typischer Stachel- und Riffzellen besteht. Dasselbe sitzt einer Membrana propria auf, auf die eine dünne Bindegewebslage und dann erst das Hirngewebe folgt. Das Epithel ist stellenweise knoten-

förmig verdickt und enthält abgestoßene und verkalkende Zellballen. Es wiederholt sich das beim Falle 3, in Fig. 23 gegebene Bild. Andrerseits treibt das Epithel auch Fortsätze in die Tiefe, wie das in Fig. 18 des Falles 2 dargestellt ist. Nur

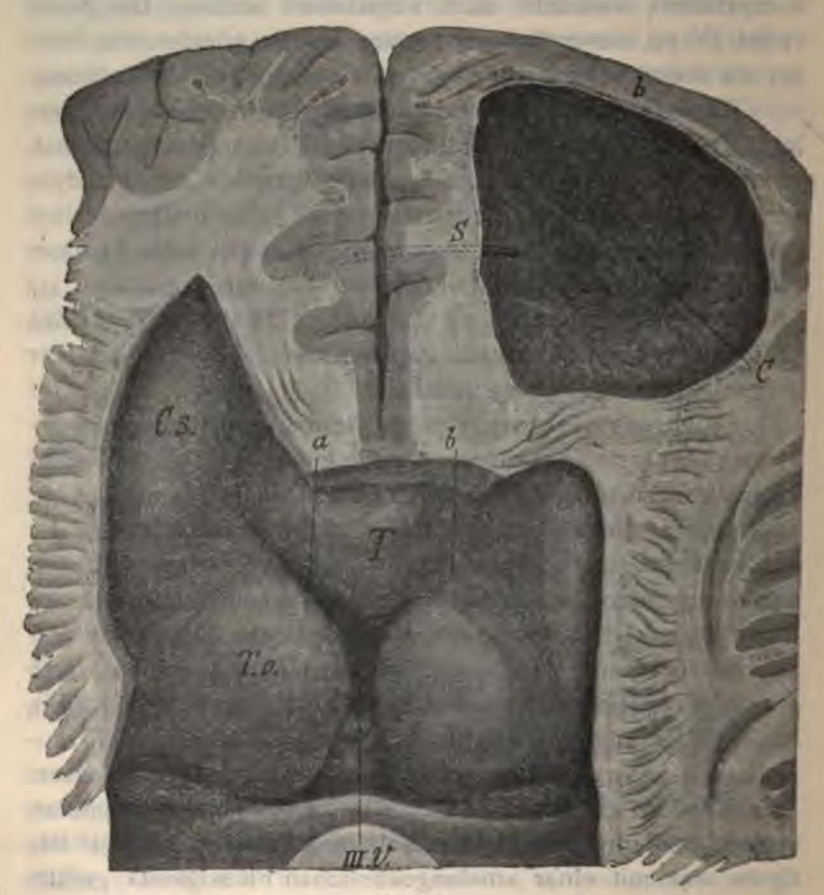


Fig. 28.

sind hier die Fortsätze sehr zahlreich und formieren, indem sie sich untereinander verbinden, ein regelloses Balkenwerk.

In Schnitten aus dem soliden, an der Hirnbasis sichtbaren Tumoranteile findet man zunächst, wenn auch recht selten, Bilder, die die in den Fig. 11 bis 15 des Falles 1 gegebenen Bilder aufs genaueste wiedergeben. Also: größere Pflaster-

epithelhaufen mit kurzen Fortsätzen, zylindrischer Basalzellenschicht und Membrana propria, Schichtungskugeln und nekrotischen verkalkenden Zellballen, hydropischen Veränderungen des Epithels mit Bildung netzförmiger Formationen etc. Das Nähere ist bei der Beschreibung des ersten Falles einzusehen.

In den allermeisten zur histologischen Untersuchung gelangten Tumorstückchen kehrt jedoch folgendes, für diesen Fall charakteristische, in Fig. 29 reproduzierte Bild wieder. Das Gesichtsfeld ist von einem ganz regellosen Balkenwerk eingenommen, welches aus Epithelzellen aufgebaut ist und unregelmäßige, wenn auch meist rundliche Maschenräume einschließt. Dort, wo das Epithel an die Maschenräume grenzt, bildet es gewöhnlich ein regelmäßiges Lager kubisch-zylindrischer Zellen *(a)*, welche einer strukturlosen, nirgends fehlenden Membrana propria aufsitzen. (In der Fig. 29 in allen Hohlräumen als eine feine, dunkle, dieselben einsäumende Linie eingetragen.) Die Septen zwischen den einzelnen Räumen bestehen aus einer ein- bis mehrschichtigen Zellage. Das Epithel ist aus Stachel- und Riffzellen zusammengesetzt. Die Intercellularbrücken mit ihren Knöpfchen sind namentlich an jenen Stellen zu sehen, wo die Zellen hydropisch anschwellen *(b)*. Sie werden dann groß, ihr Protoplasma färbt sich nicht und der Kern scheint frei in der Zelle zu schwimmen. Solche hydropische Herde liegen mit Vorliebe an den Knotenpunkten der Balken. Zuweilen finden sich auch abgestorbene und verkalkte Zellballen.

Überall entsendet das Epithel gegen die Peripherie solide Fortsätze *(c)*, welche durch ihre dunkelkernige Peripherie und das lichtere Zentrum an die Bilder des ersten Falles erinnern. Auch sie besitzen eine Membrana propria und ragen entweder in die Hirnsubstanz hinein, wie bei *e*, oder sind von Bindegewebe (bei *d*) umgeben. Dieses Bindegewebe entsendet in den Tumor oft lange Septen *(d—f)*, wodurch dieser ein läppchenartiges Aussehen gewinnt. Die Septen zeichnen sich stellenweise durch einen besonderen Reichtum an elastischen Fasern aus.

Der epitheliale Tumoranteil hat die Eigenschaft, kleinere und größere Inseln von Bindegewebe zu umwachsen. Dabei

kommt es zu einem Stadium, auf dem die Bindegewebsinsel bis auf eine ganz kleine Stelle isoliert wird, und gerade an

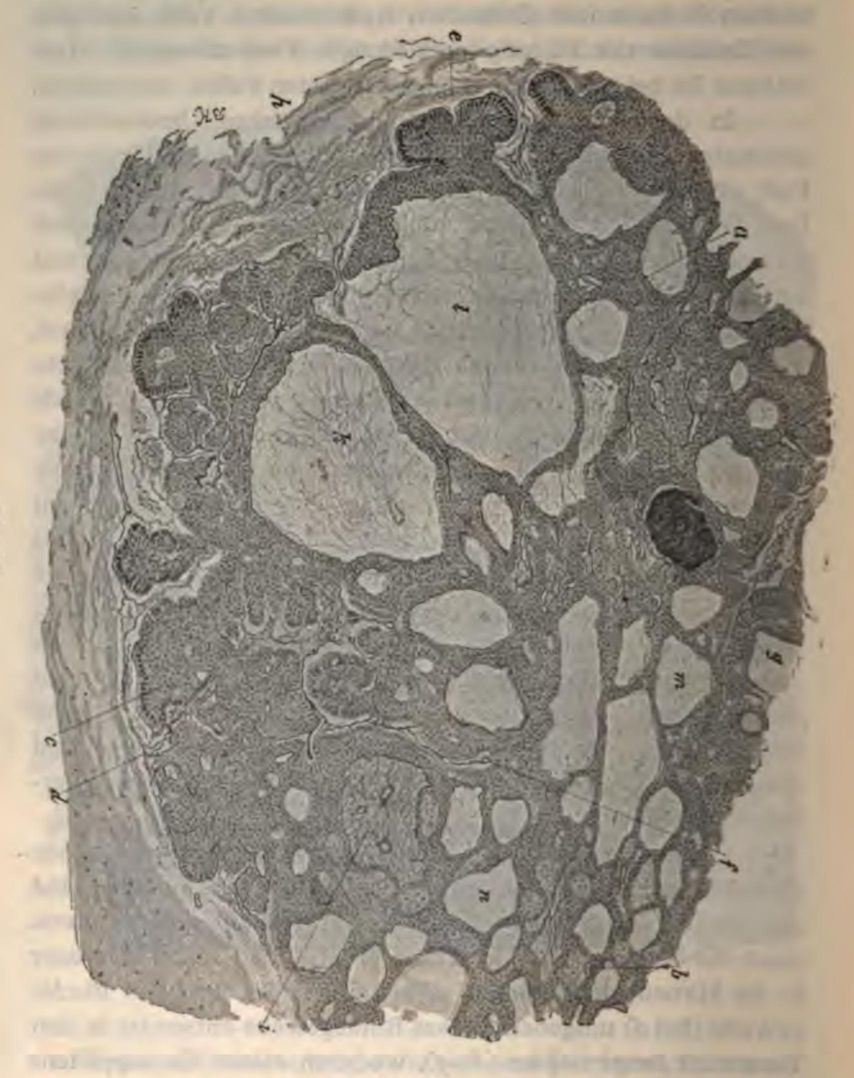


Fig. 29.

dieser Stelle treten in dieselbe ein oder zwei Gefäße ein *(h)*. Aber auch dieses wird immer mehr komprimiert, wodurch es zur Stauung mit Ödem, respektive Ernährungsstörung im Bindegewebe kommt. Die Folge davon ist, daß das Bindegewebe immer mehr ödematös und endlich total verflüssigt

wird *(i—n)*. Im letzteren Falle ist dann auch das versorgende Gefäß verschwunden und an Stelle des Bindegewebes eine mit Flüssigkeit erfüllte und von der stehen gebliebenen Membrana propria umgebene Höhle getreten. Alle diese Befunde wurden an kompletten Serien erhoben.

Neben den bindegewebigen Septen finden sich im Tumor auch Züge komprimierten Hirngewebes, welche durch das eigentümliche Randwachstum der Geschwulst in diese hineingeraten sind. Als Ausdruck malignen Wachstums finden sich in diesen gliös-nervösen Gewebszügen freiliegende, teils lebensfähige, teils abgestorbene Pflasterepithelnester.

Ein Vergleich dieses Falles mit den vorhergehenden zeigt, daß im histologischen Aufbau zwischen denselben bloß quantitative, also nebensächliche Unterschiede bestehen. So sehen wir im Falle 1 (Fig. 11 und 12) Plattenepithelhaufen mit peripher ausstrahlenden Fortsätzen und im Zentrum vereinzelte, durch Stromaverflüssigung entstandene Pseudocysten. Diese sind im zweiten Falle schon häufiger (Fig. 19) und kommen auch im dritten Falle vor. Hier endlich sehen wir abermals Plattenepithelhaufen, die peripherwärts solide Fortsätze ausstrahlen, im Zentrum aber so zahlreiche Pseudocysten einschließen, daß diese dem ganzen Falle ein besonderes Gepräge verleihen.

Zusammenfassung. Bei einem 21jährigen männlichen Individuum von kleiner Statur, welches wegen uns unbekannter Sehstörungen in ophthalmologischer Behandlung stand, fand sich bei der Obduktion ein Plattenepithelkarzinom, welches im Vorderlappen der Hypophyse entstand und von da aus durch das Diaphragma sellae auf die Hirnbasis übergriff. Das stimmt mit unseren Befunden, wonach normaliter Pflasterepithelhaufen nicht nur am Hypophysenstiel, sondern auch in der Hypophyse vorkommen. Entsprechend den Befunden Zanders, daß die normale Hypophyse beim Blick von oben nicht, wie allgemein angenommen wird, hinter dem Chiasma, sondern entweder unter oder vor diesem liegt, ist in unserem Falle der Tumor mit seinem größten Anteile geradeaus gegen das Chiasma und vor demselben in das Gehirn eingewachsen, ragt mit einem größeren Knollen in die Seiten- und den dritten Ventrikel hinein, substituiert mit einem cystischen

Anteile das Stirnhirn, namentlich rechts, und nur ein verhältnismäßig kleiner Lappen rankt sich längs des Hypophysenstieles gegen das Tuber cinereum hinauf. Das Chiasma ist dementsprechend eher nach hinten verdrängt und nur ein kleiner Geschwulstteil liegt innerhalb des Circulus arteriosus. Mit den bisherigen Fällen stimmt dieser in seiner Topographie nur darin überein, daß er median sitzt und an der Hirnbasis mit einem Segmente herausragt, das in eine Beziehung zur Hypophyse tritt. Mikroskopisch gleicht diese Geschwulst in allen wesentlichen Punkten den vorhergehenden Fällen, nur daß die ausgedehnte hydropische Degeneration und Verflüssigung des Stromas dem Tumor ein besonderes, individuelles Gepräge verleiht. Darin gleicht diese Hirngeschwulst in überraschender Weise manchen Matrixkarzinomen der Haut- oder Mundschleimhaut.

Diagnose: Ein in der Hypophyse entstandenes und auf das Hirn übergreifendes Plattenepithelkarzinom des Hypophysenganges.

Fall 5. Museal Nr. 1099 vom 6. Jänner 1828.
Ecker Johann, 33jähriger Kellner.
Gestorben »an der Auszehrung«.

Dieser Fall wurde bereits im Jahre 1839 von J. Engel in seiner Dissertation als »Erweichtes Marksarkom des Hirnanhanges« beschrieben. Er führt ihn als zehnte Beobachtung an und bildet das Gehirn auf Tafel 2, Fig. Va, den Schädel als Fig. Vb ab. Eine erneute Untersuchung ergab, daß der ganz besonders wertvolle Tumor in unsere Gruppe hineingehört. Er wurde infolgedessen in unsere Kasuistik aufgenommen. Die folgenden klinischen Daten und einiges aus dem makroskopischen Befunde wurde der Arbeit Engel's entlehnt. Das 76 Jahre alte Spirituspräparat muß an Klarheit des makroskopischen Bildes immerhin einiges eingebüßt haben. Hingegen waren die hergestellten mikroskopischen Präparate sogar zum Studium feiner Strukturen in vorzüglicher Weise geeignet.

Der Patient verbrachte lange Zeit im Krankenhaus und starb in völliger Abzehrung und Schwäche. Es machte sich an dem ruhigen Patienten eine »ungewöhnliche Lenksamkeit des Gemütes« bemerkbar; er war ruhig, träge und gähnte häufig. Es bestand Neigung zum Schlafe, häufiger Schwindel, zeitweiliges Erbrechen, tiefsitzender Kopfschmerz und allmähliche Abnahme des Gesichtes bis zur völligen Amaurose. Am Pharynxdach bestand eine Vorwölbung, die »bis an das Zäpfchen herabstieg«, »wo man sie als eine prall

anzufühlende Geschwulst mit dem, hinter dem vorgedrängten weichen Gaumen eingeführten Finger leicht erreichte«. Der Exitus trat unerwartet schnell ein.

Die Sektion ergab folgendes:

Körper ziemlich groß, abgezehrt. Gesicht, besonders an den Lippen, etwas aufgedunsen.

Vom Befund der inneren Organe ist zu berichten: Beide Lungenspitzen adhärent, Tuberkel im linken Oberlappen. Herz ziemlich groß, Leber und Milz klein. Pankreas sehr schmal, welk und grobkörnig. Im Ileum ein Geschwür mit aufgeworfenen Rändern. Das Rückenmark auffallend dünn und klein.

Das Schädelgewölbe geräumig, etwas dicker, kompakt. Seine Nähte geschlossen. Dura dicker. Die Hirnwindungen ganz aneinander gedrängt. Seitenkammern ungemein erweitert, »mit $2^1/_2$ Unzen graulichen, klaren, salzig schmeckenden Blutwassers erfüllt«. Die obere Fläche der Sehhügel abgeplattet. Die Plexus chorioidei mit »Wasserbläschen« besetzt.

Die Hypophyse samt Trichter sind »spurlos abwesend«. An ihrer Stelle findet sich ein uniloculärer, genau median sitzender, cystischer Tumor (Fig. 30, *T*). Derselbe mißt 6 *cm* im anteropost., $4^1/_4$ *cm* im queren und über 6 *cm* im Höhendurchmesser. Zwischen Tumor und Hirnbasis breitet sich der Duraüberzug der Schädelbasis *(D—D)* aus. Der Tumor sitzt somit rein extradural, wölbt aber die verdünnte Dura mit seinem obersten Anteile (T_1) »$^1/_2$ Zoll über die Basis cranii hervor« und gräbt somit in die Hirnbasis eine tiefe Mulde ein. (Vom Großhirn ist am Präparate bloß das künstlich zugeschnittene Stück *H* erhalten.)

Beim Blick auf die Hirnbasis reicht der Tumor nach vorne weit über das Chiasma hinaus, nach hinten überlagert er nicht nur den Pons *(P)*, sondern auch die Medulla oblongata *(M. o)*. Nach unten erzeugt er in der Schädelbasis eine große Usur und wölbt das Rachendach stark nach unten vor. Dementsprechend haftet an der unteren hinteren Peripherie der Cyste ein Gewebsstück *(a—b)*, das aus der Schleimhaut des Rachendaches und der darüber liegenden Muskulatur besteht. (*B. B.* ist eine bindegewebige Verdickung der Cystenwand.)

Die Hirnbasis ist infolge des erlittenen Druckes stark deformiert. Das Tuber cinereum ist stark gehoben, darum der dritte Ventrikel seichter, jedoch nicht in dem Maße reduziert, wie in den drei ersten Fällen, da nicht der Boden der dritten Kammer allein, sondern auch die Hirnbasis der ganzen Umgebung gehoben erscheint. Die Pedunculi cerebri sind auseinander und

nach oben gedrängt, der Pons zu einer »konkaven Scheibe« plattgedrückt, das Chiasma »sehr breit, papierblattdünn, grau«. Die Nervi optici *(N. o.)*, oculomot. *(o)*, trochleares *(t)*, abducentes und trigemini *(trg)* sind stark in die Länge gezogen, da einerseits ihre Abgangsstelle an der Hirnbasis vom Tumor stark gehoben wird, und sie andrerseits ihre Austrittsstelle an der Schädelbasis erst auf einem Umwege erreichen, nachdem sie

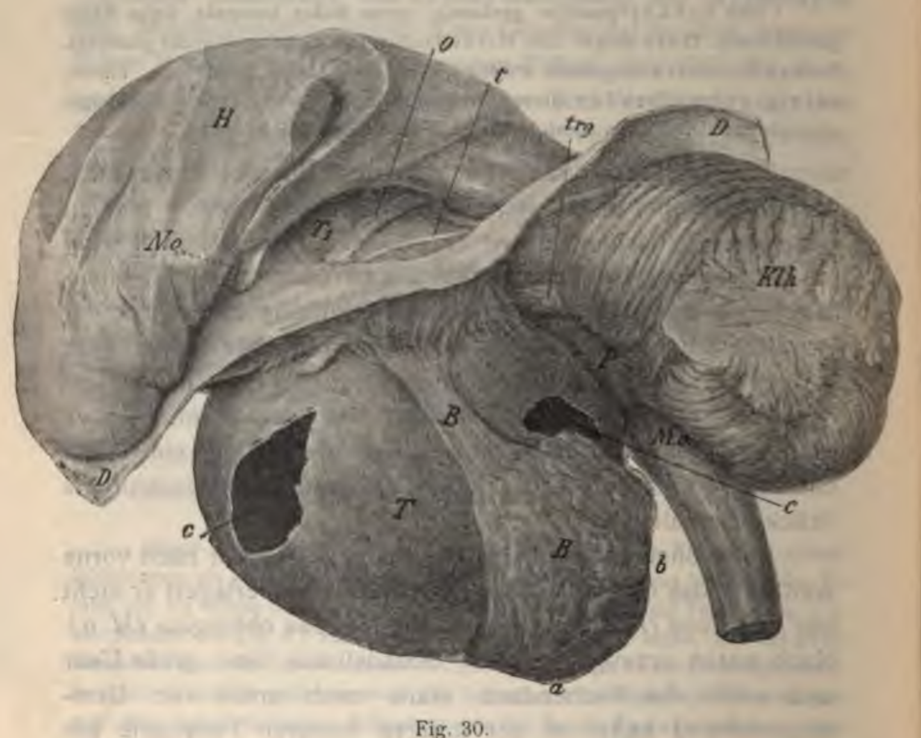


Fig. 30.

sich um die Konvexität des Tumors geschlungen haben. Insbesondere sind die Nervi optici zu »8 Linien langen, grauen, breiten, sehr dünnen, zähen markleeren Streifen« geworden, die an ihrer Abgangsstelle vom Chiasma fast vollständig defekt sind. Letzteres ist dadurch bedingt, daß gerade an dieser Stelle der Nerv zwischen Circulus arteriosus und Cystenwand eingeklemmt wird, ein Verhalten, das wir in eingehender Weise beim nächsten Fall zu behandeln haben werden.

Die Cystenwand ist stellenweise durchscheinend dünn und daher auch defekt *(c, c)*, stellenweise dicker, nirgends aber mehr als 2 bis 3 *mm*. Außen ist sie von einem teils lockeren, teils derben Bindegewebe umgeben. Die Innenwand ist meist glatt und glänzend, stellenweise jedoch mit leicht abbröckelnden Fibrinniederschlägen bedeckt. Durch Organisation der letzteren kommt es zur Bildung zirkumskripter Wandverdickungen.

Ein Teil der letzteren erwies sich jedoch mikroskopisch als karzinomatös entartetes Wandepithel (s. u.). An der Außenfläche haften der Cyste kleine Knochensplitterchen an. Ein dünnes, 2 *cm* langes Knochenplättchen erzeugt sogar im Cystenlumen ein fast auf 1 *cm* vorspringendes Leistchen. Dieses Knochengewebe gehört der Schädelbasis an, in der der Tumor mit einem großen Teile steckte. Bei der Herausnahme des Tumors mußten daher kleine, bereits umwachsene Knochenteilchen mitgenommen werden.

Der Cysteninhalt wird als »eine braune, gummiähnlichen Satz bildende Flüssigkeit« geschildert.

Die Beschreibung des Schädeldefektes s. u.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten zunächst 12 aus verschiedenen Stellen der Cystenwand entnommene Gewebsstücke. An denselben konnte nur so viel konstatiert werden, daß die Cystenwand aus einem derben Bindegewebe besteht, dem innen eine mit Cholestearinkristallen untermischte Lage von Fibrin aufsitzt. Dieses wird von einem stark pigmenthaltigen Bindegewebe substituiert. Nach diesem uns vom Falle 2 her wohlbekannten Bilde konnte eine in der Cystenwand und im Cystenlumen stattgehabte alte Haemorrhagie angenommen werden. In zwei Schnitten, links-vorn-oben der Cystenwand entnommen, fand sich ferner zufällig ein komprimierter Rest von Drüsengewebe, welches nach der Form und Gruppierung der Zellen und dem gelegentlichen Vorkommen kleiner Follikel unschwer als dem Hypophysenvorderlappen angehörig erkannt wurde. Vom Hinterlappen der Hypophyse fand sich nirgends etwas vor. Für die Diagnose der Natur des Tumors konnte zunächst kein Anhaltspunkt gewonnen werden.

In einem der 12 Schnitte fand sich jedoch zufällig ein kleiner Ballen jener abgestorbenen Epithelzellen im Bindegewebe eingebettet, wie wir sie in den 4 bisherigen Tumoren gesehen haben. Der Fall war somit auf einen Plattenepitheltumor verdächtig und aus diesem Grunde wurden aus zahlreichen weiteren Stellen der Cystenwand Gewebe zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Dieselbe ergab folgendes Resultat.

Neben den schon bekannten Bildern finden sich Stellen, wo die Cyste innen mit einem typischen, aus Stachelzellen bestehenden, geschichteten, niederen Pflasterepithel ausgekleidet ist. Seine dunkelkernige Basalzellenschicht ist kubisch-zylindrisch, das darunter liegende Bindegewebe zart. Dieses Wandepithel treibt nach außen die uns schon bekannten soliden Fortsätze. Dieselben sind stellenweise spärlich, stellenweise so zahlreich, daß sie in ihrer Gesamtheit eine knopfförmige Wandverdickung erzeugen. Ein Schnitt durch eine solche (Fig. 31) zeigt die uns von den Fällen 1, 2 und 4 geläufigen und in den Fig. 11—15 dargestellten Bilder und es wäre ganz überflüssig, dieselben hier nochmals zu reproduzieren, wenn diesem Falle nicht einige Besonderheiten eigen wären. Wir haben hier somit (Fig. 31) die verzweigten, aus Stachelzellen bestehenden Pflasterepithelnester *(a b)* mit der charakteristischen zylindrischen Basalzellenschicht (Fig. 31—32, *a*), den größeren, lichteren, zentralen Zellen *(b)*, die Schichtungskugeln bilden und verkalken (Fig. 31 *c*). Verflüssigung des Stromas und Bildung von Pseudocysten ist auch hier, wenn auch spärlich, anzutreffen. Die Basalzellenlage sitzt überall einer Membrana propria auf, die, genau wie das im ersten Falle abgebildet wurde, zwischen den Fortsätzen dicker sind und auf der Höhe derselben ausgezogen und verdünnt werden.

Die diesen Fall von den anderen auszeichnenden Eigenschaften betreffen sowohl das Stroma als auch den epithelialen Teil.

Im Stroma finden sich selten derbere Bindegewebszüge (Fig. 31, *f*). Zum größten Teile zeigt es fötalen Typus und besteht aus sehr zahlreichen, spindeligen, dicht stehenden, bündelig angeordneten Bindegewebszellen *(d)* und spärlichen

Bindegewebsfibrillen. Dieses Stroma erinnert lebhaft an dasjenige, welchem wir in manchen Adenofibromen der Mamma begegnen und das denselben den Namen »Sarkoma phyllodes« eingetragen hat.

Der epitheliale Teil zeichnet sich ganz besonders dadurch aus, daß er außer den Pflasterepithelsträngen auch

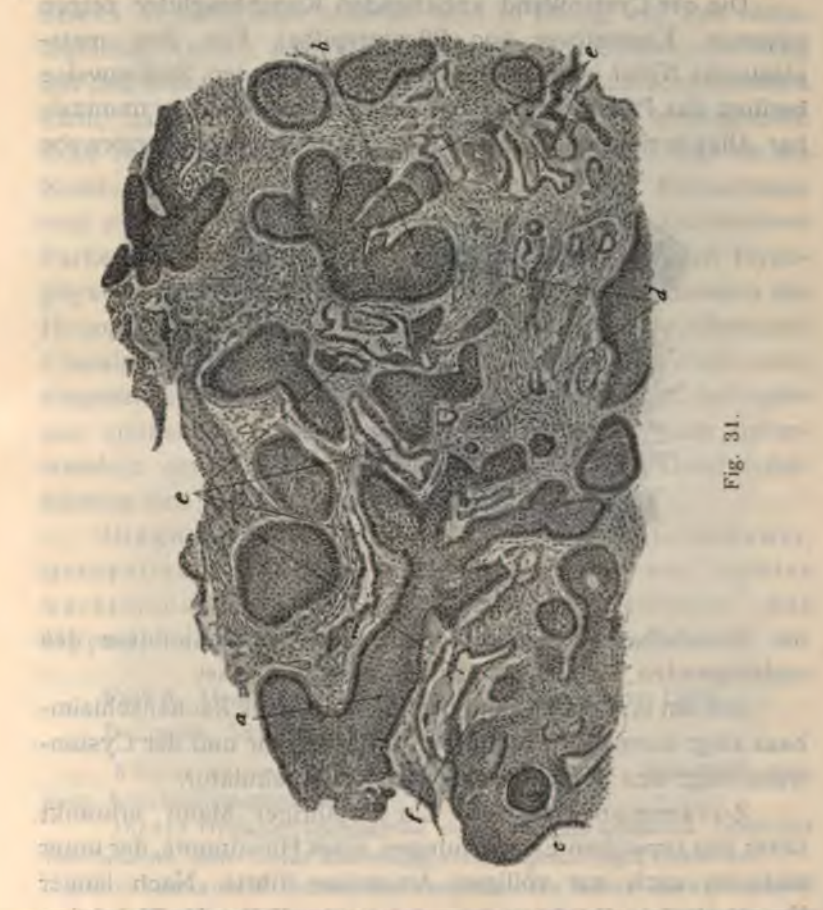


Fig. 31.

noch echte, mikroskopisch kleine, cystische Gebilde produziert (Fig. 31 *e*, *e*). Diese Cystchen liegen zwischen den Pflasterepithelsträngen und sind spärlicher als diese. Ihre Wand ist oft streckenweise defekt, daher die Cystchen kollabiert und von unregelmäßiger Gestalt. Sie sind mit einem einschichtigen kubisch-zylindrischen Epithel ausgekleidet (Fig. 32*c*), welches

gegen das Lumen einen scharfen Saum aufweist. An einigen Stellen konnte ein kontinuierlicher Zusammenhang des Cystchens mit einem Plattenepithelstrang konstatiert werden (Fig. 32), wobei letzterem an der Verlötungsstelle manchmal die Basalzellenschicht fehlt (Fig. 32). Im Lumen finden sich lockere Gerinnsel.

Die der Cystenwand anhaftenden Knochensplitter zeigen nirgends Einschlüsse von Pflasterepithel. Für ihre metaplastische Natur ist kein Anhaltspunkt vorhanden. Stellenweise berührt das Pflasterepithel das Knochengewebe fast unmittelbar. Alles spricht dafür, daß das vorgefundene Knochengewebe



Fig. 32.

der Schädelbasis angehört und unter dem Einflusse des andrängenden Tumors im Schwinden begriffen ist.

Das am unteren Cystenpole haftende Stück Rachenschleimhaut zeigt normale Verhältnisse. Zwischen ihr und der Cystenwand liegt eine Schicht quergestreifter Muskulatur.

Zusammenfassung: Ein 33jähriger Mann erkrankt unter den typischen Erscheinungen eines Hirntumors, der unter anderem auch zur völligen Amaurose führte. Nach langer Krankheitsdauer stirbt er unerwartet schnell. Bei der Obduktion fand sich neben Lungen- und Darmtuberkulose ein gänseeigroßer, uniloculärer, cystischer Tumor, der die Stelle der Hypophyse einnahm und somit extradural lag. Er erzeugt in der Schädelbasis einen großen, penetrierenden Defekt, drängt die Schleimhaut des Rachendaches stark nach abwärts, ebenso

die Dura nach aufwärts und drückt so in die Hirnbasis eine tiefe Mulde ein. Es bestehen somit ausschließlich Verdrängungserscheinungen und dieser makroskopische Befund ließ somit auf eine benigne, in der Hypophyse entstandene Cyste schließen. Mikroskopisch war dieselbe jedoch mit einem geschichteten Pflasterepithel ausgekleidet, das stellenweise bereits karzinomatös entartet war. In Bezug auf den histologischen Aufbau besteht eine weitgehende Übereinstimmung mit den bisherigen Fällen, so daß kein Zweifel darüber bestehen kann, daß auch dieser Fall in unsere Gruppe hineingehört. Was ihn jedoch von den anderen unterscheidet, das ist die Kombination des Pflasterepithels mit drüsigen Formationen und der fötale Charakter des Stromas in den karzinomatösen Partien. Ersteres hat sein Analogon in der normalen Hypophyse, in der wir die Kombination von Plattenepithelresten des Hypophysenganges mit drüsigen Gebilden von indifferentem Charakter mehrmals gesehen haben. (Dieser Punkt wurde oben eingehender besprochen.) Letzteres deutet darauf hin, daß außer den epithelialen Resten des Hypophysenganges auch unverwendete embryonale Mesenchymkeime an der Geschwulstbildung sich beteiligt haben mußten.

Diagnose: Ein in der Hypophyse entstandener, unicystischer, zunächst benigner und erst später karzinomatös entarteter Plattenepitheltumor des Hypophysenganges.

Fall 6. Museal Nr. 3093; vom 28. November 1868.

B. Josefa, 58jährige Kaufmannswitwe.

Körper mittelgroß, mager, sehr blaß. Hals dick. Brustdrüsen welk, klein. Schwangerschaftsnarben.

Innere Organe: »Schilddrüse derb.« Pleuritis adhaesiva. Leber und Milz braunrot, derb. Uterus dickwandig, Ovarien geschrumpft, Tuben frei.

»Schädeldach dickwandig, kompakt. Die harte Hirnhaut straff gespannt, die Hirnwindungen etwas abgeplattet, in den Ventrikeln ein paar Unzen klaren Serums, das Ependym granuliert, derb.«

An der Hirnbasis (Fig. 33) liegt median, nur etwas mehr nach links hinüberreichend, eine 5 *cm* lange und über 3 *cm* breite Cyste *(C)*. Mit ihrem vorderen Pole *(a)* erstreckt sie sich über das Chiasma hinweg und die beiden Stirnlappen *(St.)*

weichen zur Aufnahme derselben auseinander. Das hintere Cystenende bedeckt die vordere Hälfte des Pons *(P)*. Ob die

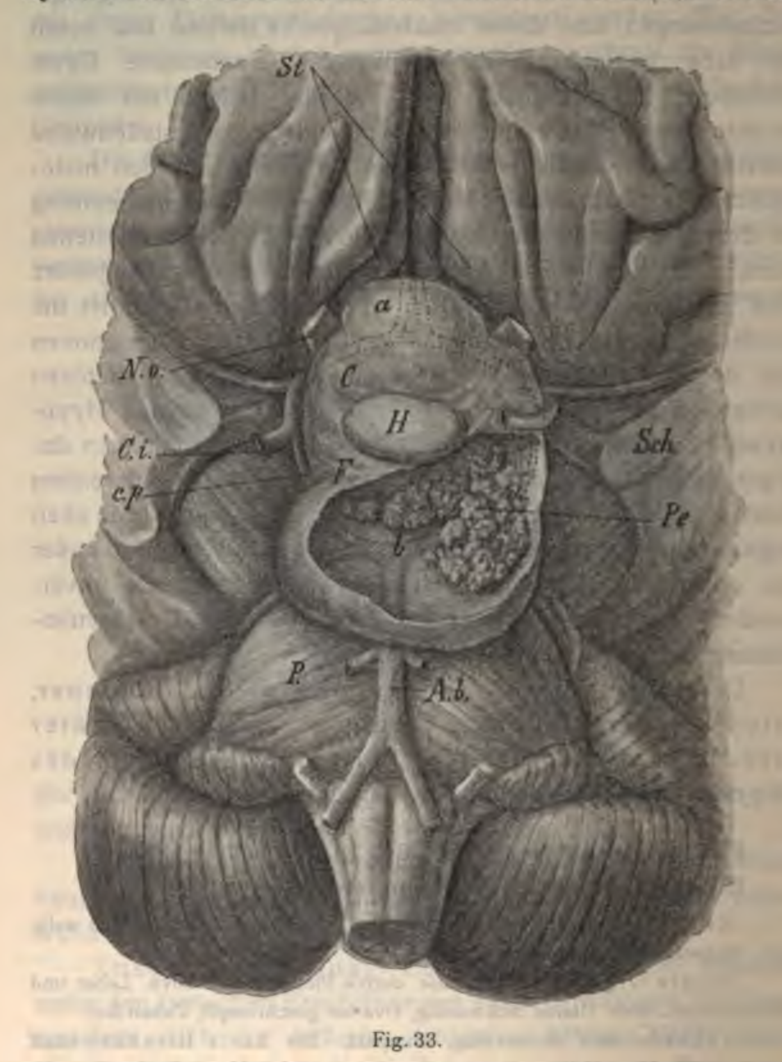


Fig. 33.

Cyste die Schläfenlappen berührte, ist nicht mehr zu sehen, da letztere abgekappt sind *(Sch)*.

Die Cyste hat eine durchscheinend dünne Wandung und war mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllt. Sie zeigt buchtige Formen und insbesondere fällt eine quere Einschnürung *(F)*

auf, die, wie wir das schon vom ersten Fall wissen, den Abdruck der Sattellehne darstellt. In Übereinstimmung damit liegt hart vor dieser Furche die Hypophyse *(H)*. Dieselbe ist normal groß, jedoch leicht abgeplattet und fast mit ihrer ganzen oberen Flächen an die Außenwand der Cyste angelötet.

Ein künstlich angelegter Defekt in der Cystenwand (der in der Figur absichtlich größer gemacht ist) gewährt den Einblick ins Innere. Daselbst ist an der glatten und glänzenden Innenfläche, ausschließlich an der oberen Wand, ein 2 *cm* breiter und $2^1/_2$ *cm* langer Rasen blumenkohlähnlicher papillärer Exkreszenzen zu sehen *(P. e.)*, die zumeist breitbasig aufsitzen. An langen, fadenförmigen Stielen sitzende Vegetationen sind selten.

Die obere Cystenwand ist in der Gegend des Tuber cinereum flächenhaft mit der Hirnbasis verwachsen und verdrängt den Boden der dritten Kammer nach oben. Dementsprechend sieht man beim Blick in den dritten Ventrikel dessen »Kommissuren von unten her abgeplattet, breiter« und am Boden eine platte, von Ependym überzogene Vorwölbung. Dieselbe ist von einer Furche umsäumt, die nur gegen den rechten, sich weicher anfühlenden Talamus opticus hin fehlt, was darin seinen Grund hat, daß die Cyste sich in denselben von unten her hinein erstreckt.

Ein die Hypophyse mit der Hirnbasis verbindender Stiel fehlt vollkommen und die Rolle desselben hat die Cyste übernommen. Es befindet sich somit an Stelle des Stieles (Infundibulum) die Cyste, was im lateinischen Texte des Protokolles treffend mit den Worten wiedergegeben wird: »Infundibulum cystide substituitur« . . . . , und an anderer Stelle: »Infundibulum in cystidem degeneratum« . . . So wie aber das Infundibulum innerhalb des Circulus arteriosus und hinter dem Chiasma liegt, so hat sich auch die Cyste in dieser Lage entwickelt. In dem Maße jedoch, als sie größer wurde, wölbte sie sich aus dem Circulus arteriosus nach unten vor und ihr vorderer Pol wuchs unter dem Chiasma, bei demselben vorbei, nach vorne. Bei der Größenzunahme der Cyste wurde der Arterienring immer mehr gedehnt. Die Arteriae communicantes posteriores bilden dementsprechend zusammen mit dem

vorderen (punktiert eingetragenen) Bogen des Circulus arteriosus einen der Kreisform sich nähernden Ring.

Schlagen wir den vorderen Cystenpol nach hinten auf die Hypophyse zurück (Fig. 34, *C*), so sieht man zunächst das Chiasma *(Ch)* und die Sehnerven *(N. o.)* total plattgedrückt. Dort, wo letztere das Chiasma verlassen, sind sie durch eine tief in sie eingepreßte Furche *(F. F.)* wie abgequetscht. Im Bereiche dieser Furche ist keine Nervensubstanz mehr in dem Sehnerven enthalten und nur der Piaüberzug vermittelt den Zusammenhang mit dem Chiasma. Der vordere Bogen des Arterienringes *(a—a)* liegt, wie gewöhnlich, oberhalb der



Fig. 34.

Sehnerven und entspricht genau den in dieselben eingepreßten Furchen *(F)*.

Es ist demnach klar, daß in dem Maße, als die Cyste größer wurde, sie den Circulus arteriosus auszudehnen bestrebt war, nicht ohne einen Widerstand von Seite desselben zu finden. Da aber hiebei die Sehnerven zwischen die prall gefüllte Cyste und den pulsierenden Arterienreif zu liegen kamen, so wurden sie von letzterem buchstäblich durchgequetscht.

Da die Cyste nach links etwas weiter als nach rechts hinüberreichte, kam es zur Verwachsung derselben mit der linken Arteria carotis und dem N. Oculomotorius. Letzterer ist im Bereiche der Anwachsungsstelle an der hinteren Peripherie der Cyste bandartig verbreitert, wird nach Freiwerden von der

Cystenwand wieder spulrund, ist aber um die Hälfte dünner als der rechte.

Der mikroskopische Aufbau der Geschwulst ist ein recht einfacher. Die Cyste ist außen von einer dünnen Bindegewebslage überkleidet, welche mäßig viele elastische Fasern führt. Dem Bindegewebe sitzt ein niederes, geschichtetes Pflasterepithel auf, dessen Basalzellen klein und dunkelkernig, die darüber liegenden größer sind. Das Epithel besteht meist



Fig. 35.

aus wenigen Zellschichten und ist auch vielfach ganz abgefallen. Die obersten Zellagen erfahren keine besondere Abplattung, verhornen nicht und führen kein Keratohyalin.

Die Zotten bestehen aus einem ödematösen Bindegewebe (Fig. 35, *Aa*) mit zahlreichen Gefäßen, welche namentlich an der Oberfläche (bei *d*) ein Kapillarnetz bilden. Elastische Fasern

sind nur um die Gefäße zu sehen. Zwischen den Bindegewebsfibrillen sind allenthalben protoplasmareiche Leukocyten eingestreut. Die Zotten sind mit einem mehrschichtigen, typischen Pflasterepithel *(b)* überzogen, welches zwischen die von Bindegewebe erzeugten Papillen solide Fortsätze *(c)* in die Tiefe entsendet. Dieselben erscheinen manchmal im Querschnitt als anscheinend isolierte Epithelnester im Bindegewebe. Bei der Färbung mit Eisenalaun sind nicht nur Intercellularbrücken mit Knöpfchen, sondern auch Protoplasmafasern im Epithel nachweisbar *(B)*.

Das Pflasterepithel neigt in diesem Falle besonders zur Desquamation, wobei jedoch die Basalzellenschicht mit Vorliebe stehen bleibt (*A* bei *d*). Solche Stellen können dann bei starker Vergrößerung ein schlecht konserviertes einschichtiges Zylinderepithel vortäuschen *(C)*. Doch ist auch an ihnen mittels der Heidenhain-Färbung die Stachelzellennatur nachweisbar.

Die Hypophyse zeigt vollkommen normale Verhältnisse. Die Hauptzellen sind selten, die chromophilen, unter denen man noch oxy- und basophile unterscheiden kann, sind sehr reichlich vertreten und führen entsprechend dem höheren Alter des Individuums große, nach Fettextraktion entstandene Vacuolen (Erdheim) (1).

Zusammenfassung: Bei der Sektion einer 58jährigen Frau fand sich an Stelle des Infundibulum eine uniloculäre Cyste, welche an ihrer unteren Fläche die unversehrte Hypophyse trug. Die Cyste entstand innerhalb des Circulus arteriosus, und zwar hinter dem Chiasma, hebt den Boden der dritten Kammer etwas empor und bietet nur Verdrängungserscheinungen dar und kein malignes Übergreifen auf die Umgebung. Sie ist mikroskopisch eine benigne, papilläre Plattenepithelcyste.

Diagnose: Eine benigne, im Infundibulum entwickelte, uniloculär-cystische, papilläre Plattenepithelgeschwulst des Hypophysenganges.

Fall 7. Museal Nr. 2275 vom 23. Mai 1848.

N. Anna, 21jährige Magd. Klinische Diagnose: Hirnlähmung.

Körper mittelgroß, abgemagert, blaß.

Innere Organe: »Schilddrüse blaß.« Eitrige Bronchitis. Ältere adhäsive und frische fibrinöse Pleuritis. Leber dunkelbraun, zähe; Milz etwas größer.

Schädelgewölbe klein, rundlich geformt, dünn, kompakt. Die Innenfläche des Seitenwandbeines sehr rauh, mit flachen Gruben bezeichnet. »Die Innenfläche der Dura mater mit klebriger Exsudation angeflogen. Die inneren Hirnhäute stark über das Gehirn gespannt, in geringem Grade serös durchfeuchtet. Die Hirnwindungen abgeflacht, aneinander gedrängt. Die Seitenkammern enge.«

An der Hirnbasis liegt median eine papilläre Cyste, welche in allen wesentlichen Punkten so sehr der im Falle 6 beschriebenen gleicht, daß es überflüssig wäre, eine ausführliche Beschreibung derselben zu geben. Sie ist nur größer, mißt 5 *cm* im sagittalen und ebensoviel im queren Durchmesser und berührt infolgedessen die Schläfelappen. Sie trägt unten die intakte Hypophyse und wölbt den »florähnlich verdünnten« Boden des dritten Ventrikels in die Höhe. Selbst der linke Oculomotorius zeigt genau das gleiche Verhalten wie im vorhergehenden Falle. Die Zottenvegetationen an der Innenfläche der Cyste nehmen hier zum größten Teil die lateralen Partien ein, sitzen breitbasig, vielfach aber auch mit fadenförmigen, dünnen Stielen derselben auf. Dieselben platten sich oft gegenseitig ab und füllen das Lumen wie im vorhergehenden Falle bei weitem nicht aus. Eine klein-haselnußgroße, mit der Hautcyste kommunizierende Nebenbucht ist dagegen von einer großen Vegetation vollständig ausgefüllt. Die Cyste enthält »eine gelbe, von Blutextravasaten hie und da untermischte Flüssigkeit« und ist darum »dunkelblauschwarz durchschimmernd«. »An den seitlichen Grenzen dieser Geschwulst, zwischen den Wandungen derselben und den Meningen einige Tropfen dickflüssigen, grünlich-gelben Exsudates angesammelt.«

»Die Sattelgrube erweitert, flach; die Lehne bis auf kleine, stachlige Rudimente resorbiert.«

Auch mikroskopisch besteht die weitestgehende Übereinstimmung mit dem vorhergehenden Falle. Nur findet man hier, entsprechend dem oben angegebenen hämorrhagischen Inhalt, im Bindegewebe mancher Zotten massenhafte Pigmentansammlungen. Ferner finden sich in dem die Cyste mit der Hirnbasis verlötenden Bindegewebe große Ansammlungen stets einkerniger Leukocyten. Im Lumen der in wohlgeschützter Lage befindlichen Seitenbucht (s. o.) liegen, ebenfalls dicht-

gedrängt, einkernige, in verschiedenen Stadien des Zerfalles befindliche Leukocyten mit zahlreichen, desguamierten, polygonalen und platten Epithelzellen untermischt. Die Epitheldesquamation ist offenbar infolge der komplizierenden Entzündung in diesem Falle viel intensiver und darum das in Fig. 35, *C*, gegebene Bild sehr häufig anzutreffen. An der Bindegewebsschicht der Cystenwand und der Zotten ist oft ein Papillarkörper ausgebildet und das Epithel zieht, die Einsenkungen zwischen denselben ausfüllend, glatt über sie hinweg. Im epithelialen Teil sind kleine, aus 5 bis 6 Zellen bestehende Schichtungskugeln (vergl. Fig. 35, *Ac*) mit einer großen oder einer mehrkernigen Zelle als Zentrum. Dagegen fehlt in denselben jegliche Verhornung oder Bildung von Keratohyalinkörnchen.

Zusammenfassung: Es handelt sich in diesem Falle um ein 21jähriges weibliches Individuum, bei dem sich außer einer Bronchitis und Pleuritis ein unicystischer papillärer Plattenepitheltumor des Hypophysenganges fand, welcher eine Wiederholung des im Falle 6 beschriebenen darstellt. Auch hier konnte (trotz der im Protokolle eingetragenen Diagnose: »Cystocarcinoma medullare ad hylum cerebri«) keine maligne Degeneration konstatiert werden. Als komplizierend gesellte sich zum Tumor eine Entzündung mit Hämorrhagien.

* *
*

Wir glauben an unseren sieben Fällen nachgewiesen zu haben, daß sie aus den, im ersten Abschnitte abgehandelten Plattenepithelresten des Hypophysenganges hervorgegangen waren. Ein wichtiger Einwand gegen die Cohnheim'sche Theorie, sagt Ribbert (1), »blieb immer der, daß man die hypothetischen Gewebskeime nicht nachgewiesen habe. Indessen konnte hier der geringe Umfang und die dadurch bedingte schwierige Auffindbarkeit als ausreichend zur Erklärung angesehen werden.« Dank der geringen Ausdehnung des Gebietes, in dem Hypophysengangreste liegen müssen, wenn sie überhaupt vorhanden sind, konnte die Schwierigkeit, die in ihrem geringen Umfange besteht, überwunden werden, da das Suchen nach denselben in Serienschnitten erfolgen konnte.

Gegen die Annahme, daß Geschwülste aus embryonalen Keimen hervorgehen, erhoben sich die mannigfaltigsten Zweifel. Zunächst der, daß noch nie jemand den Keim »in der Abschnürung verfolgt habe« (Virchow). Es ist von vornherein unmöglich, diese Bedingung zu erfüllen, denn wer könnte es einem sich abschnürenden Keime ansehen, daß ihm die Fähigkeit innewohne, einst eine Geschwulst zu produzieren. Es genügt uns, nachgewiesen zu haben, daß in der Hypophyse Epithelkeime vorkommen, die ein ihr ganz fremdes Gepräge aufweisen und, nach ihrer Lage zu urteilen, Reste des Hypophysenganges darstellen.

Ein weiterer Einwand soll darin bestehen, daß es nicht gut denkbar sei, wie einige Zellen durch lange Jahre unverändert liegen und ihre Eigenart bewahren können, während sich sonst im Organismus der regste Stoffwechsel abspielt (Gläser). Dieser Zweifel kann für unseren Fall keine Gültigkeit haben, da wir die Plattenepithelkeime bis ins höchste Alter in typischer Weise nachgewiesen haben.

Andere wieder bezeichnen es als wünschenswert, »einmal solche abgeschnürte Epithelien vor ihrem Übergang in eine Neubildung genau nachzuweisen« (Regnault). Auch diesem Wunsche glauben wir vollauf entsprochen zu haben.

Sowie die Plattenepithelhaufen am Infundibulum und in der Hypophyse vorkommen, so entwickeln sich auch die oben beschriebenen Plattenepithelgeschwülste entweder im Infundibulum oder in der Hypophyse. Für ihre Topographie ist aber, außer ihrem Ausgangspunkte, auch noch der Umstand maßgebend, ob die Neubildung gut- oder bösartig ist. Diese Momente ergeben folgende vier Möglichkeiten:

1. Die Geschwulst ist benign und entwickelt sich im Infundibulum. Der Typus für diese Kombination sind die Fälle 6 und 7. Beide sind einfache, papilläre Cysten, die genau wie das Infundibulum innerhalb des Circulus arteriosus und hinter dem Chiasma liegen, oben mit der Hirnbasis zusammenhängen und unten die Hypophyse tragen. Die Umgebung zeigt nur Verdrängungserscheinungen: der Boden der

dritten Kammer leicht gehoben, die Hypophyse etwas platt, sonst intakt.

2. Die Geschwulst ist benign und entwickelt sich in der Hypophyse. Beispiel: Fall 5. Es handelt sich um eine sehr große Cyste. Dieselbe sitzt, wie die Hypophyse selbst, extradural, verdrängt ihre geringen Parenchymreste gegen die Peripherie, erzeugt in der Schädelbasis eine Usur und drängt die Dura nach oben, die Rachenschleimhaut nach unten. (Die mikroskopisch konstatierte, herdförmige, maligne Degeneration der Cystenwand hat auf das makroskopische Verhalten noch keinerlei Einfluß.)

3. Die Geschwulst ist malign und entwickelt sich im Infundibulum. Beispiele: Fall 1, 2, 3. Im Falle 1 ist der Tumor solid, sitzt wie das Infundibulum selbst, im Circulus arteriosus, hinter dem Chiasma, wölbt den Boden der dritten Kammer stark in die Höhe, komprimiert die Hypophyse und wächst in sie hinein. Im Falle 2 und 3 entwickelt sich der Tumor in der oberen Hälfte des Infundibulum, verdrängt infolgedessen den dritten Ventrikel von unten her sehr stark und trägt an der noch erhaltenen unteren Hälfte des Stieles die etwas plattgedrückte Hypophyse.

4. Die Geschwulst ist malign und entwickelt sich in der Hypophyse. Beispiel: Fall 4. Die Geschwulst entwickelt sich zunächst in der Sella, verdrängt das Hypophysengewebe gegen die Peripherie, wächst dann aus der Sella heraus und greift auf das Gehirn mit einem hauptsächlich vor dem Chiasma liegenden Anteile über. Dieses Verhalten gleicht vollkommen dem mancher maligner Adenome der Hypophyse.

Interessant und praktisch sehr wichtig ist die topographische Beziehung der Hypophysengangtumoren und der Hypophysengeschwülste überhaupt zum Chiasma, den Tractus und Nervus opt. und dem Circulus arteriosus. Daß das Chiasma durch den andrängenden Tumor geschädigt wird, ist allgemein bekannt. Uns interessiert hier vorwiegend jene Art der Sehnervenschädigung, wie wir sie im Falle 6 des genaueren besprochen und in Fig. 34 abgebildet haben. Sachs, der 1893 einen ähnlichen Fall von Abschnürung der Nervi

optici durch die Arteriae cerebri anter. (respektive vorderen Bogen des Gefäßringes) beschrieb, fand in der Literatur nur einen hieher gehörenden Fall, und zwar den von Türck und bezeichnet daher diesen Modus der Sehnervenabklemmung als äußerst selten.

Türck (1852) sah bei einer hühnereigroßen Krebsgeschwulst der Hypophyse das Chiasma abgeplattet und nach vorne und oben verdrängt. Beide Sehnerven, nahe ihrer Austrittsstelle aus dem Chiasma durch den vorderen Bogen des Circulus arteriosus so stark quer eingekerbt, daß nur ihre leeren Scheiden vorlagen. Zur Erklärung des Mechanismus dieser Abschnürung der Nervi optici verweist er darauf, daß normalerweise die Sehnerven sich mit dem vorderen Arterienbogen kreuzen (vergl. unsere Fig. 34), so zwar, daß die Arterie oben, die Nerven unten zu liegen kommen. Wird das Chiasma durch einen Hypophysentumor in die Höhe gedrängt, so werden auch die Nervi optici gehoben, gegen den Gefäßbogen gedrückt und von ihm eingeschnitten. Leber (zitiert bei Sachs) fügt zu dieser Erklärung noch die gleichzeitige Anspannung der Gefäße durch den emporwachsenden Tumor hinzu.

Im Falle Sachs handelte es sich um einen Hypophysentumor, an dem das Infundibulum von hinten her inserierte, der weiters das Chiasma stark abplattete und nach hinten verdrängte und vor demselben, zwischen den beiden Sehnerven emporwuchs. Letztere wurden infolgedessen auseinandergedrängt, abgeplattet und verlängert und erfuhren von den Arteriae cerebri anter. eine quere, fast vollständige Durchschnürung. Was den Mechanismus dieses Vorganges betrifft, so schließt er sich der Meinung Türcks an, glaubt aber noch folgende Hauptbedingung für das Zustandekommen der Nerveneinschnürung hinzufügen zu müssen. Die durch den Tumor auseinander gedrängten Sehnerven weichen zur Seite aus, bis sie in den Winkel gelangen, wo die Arteria cerebri anter. von der Karotis interna abgeht. Hier angelangt, kommt an den Sehnerven eine Art Scherenwirkung zu stande, indem die Carotis ein weiteres Ausweichen des Nerven verhindert und die Arteria celebri anter. denselben einschnürt. Sind die Sehnerven nicht auseinander gedrängt, so kommt ihre Einschnürung nicht zu stande. So dürfte sich auch das Fehlen derselben bei den meisten Hypophysentumoren erklären.

Was an diesen Fällen am meisten auffällt, ist, daß die Einschnürung der Sehnerven an ganz gleichen Stellen erfolgt, trotzdem die Hypophysentumoren sich ganz verschieden verhielten. Aus der Beschreibung geht nämlich hervor, daß im Falle Türck und in unserem Falle 6 der intracranielle Tumoranteil einen infundibularen Sitz hatte, im Falle Sachs dagegen in der von Zander postulierten Weise vor dem Chiasma emporwuchs. Wir finden die von Türck gegebene Erklärung gerade für den Fall Sachs vollkommen ausreichend. Der Circulus

arteriosus ist nämlich vermittels beider, ihn versorgenden Karotiden an die Schädelbasis angeheftet und muß sich anspannen, wenn ihn ein Tumor in die Höhe hebt, also von der Schädelbasis abdrängt. Das von Sachs als conditio sine qua non bezeichnete Auseinandergedrängtsein der Sehnerven scheint uns dagegen minder wichtig. Es bestand weder im Falle Türcks noch in unserem Falle 6, bei dem nicht die Sehnerven durch den Tumor auseinander gedrängt, sondern sogar umgekehrt der Tumor von den Sehnerven zwei Einschnürungen erhielt (vergl. Fig. 33). Neben der Hebung des vorderen Gefäßbogens durch den darunter gewachsenen vorderen Cystenpol (Fig. 33, *a*) scheint uns aber für die Anspannung desselben in unserem Falle 6 und vielleicht auch im Falle Türcks die durch den Tumor bewirkte Dehnung des gesamten Circulus arteriosus verantwortlich zu sein. Letzteres ist aber nur bei infundibularem Sitze der Neubildung und entsprechender Größe derselben möglich.

Im Verhältnis zu dem so häufigen Vorkommen der Plattenepithelhaufen sind die aus ihnen hervorgehenden Geschwülste als nicht gerade häufig zu bezeichnen, wiewohl wir in der Literatur eine ganze Reihe hiehergehöriger Fälle herausgefunden haben (s. u.).

Bemerkenswert ist, daß die Träger der fünf malignen Geschwülste meist jugendliche Individuen waren; sie standen im Alter von 11, 16, 20, 21 und 33 Jahren, ein für Karzinome gewiß ungewöhnliches Verhalten. Die zwei benignen Cysten rührten von einem 21-, respektive 58jährigen Individuum her. Das männliche und weibliche Geschlecht sind ungefähr gleich stark beteiligt: 4 Weiber, 3 Männer.

Den histologischen Aufbau der Geschwülste betreffend wäre zunächst zu konstatieren, daß sie wesentlich mit den Hypophysengangresten übereinstimmen, wie diese aus typischen Stachel- und Riffzellen aufgebaut sind und weder Keratohyalinkörner, noch typische Hornlamellen produzieren.

Am einfachsten aufgebaut und zugleich eine Nebengruppe für sich bildend sind die Fälle 6 und 7. Sie zeichnen sich von

den anderen Fällen durch ihre Benignität, jeden Mangel regressiver Veränderungen, endlich durch die Bildung von Papillen aus.

Ein Blick auf die beim ersten Fall gegebenen Figuren sowie die Berücksichtigung der Fälle 2 bis 5 zeigt eine sehr auffallende Ähnlichkeit zwischen unseren Geschwülsten und den sogenannten multiloculären zentralen Kieferkystomen oder Adamantinomen. Letztere Geschwulstform ist schon in über 40 Exemplaren bekannt und infolgedessen eingehend studiert worden. Es verlohnt sich, diese zwei Geschwulstformen zu vergleichen.

Beide sind selten, kommen mit Vorliebe bei jungen Individuen vor, zeigen histologisch den Bau eines Karzinoms, machen jedoch keine Metastasen (ausgenommen die Impfmetastasen des Falles 2). Sie zeigen alle Übergänge von soliden zu multi- und unicystischen Geschwülsten und sind aus Stachel- und Riffzellen aufgebaut. Die auffallende, dunkelkernige, zylindrische Basalzellenschicht, die hydropischen Veränderungen der übrigen Zellen durch Auftreten von Flüssigkeit zwischen oder in denselben unter Bildung von netzförmigen Figuren hatte schon Falkson veranlaßt, die zentralen Kiefergeschwülste mit dem embryonalen Schmelzorgan zu vergleichen und ihren Ursprung aus demselben anzuerkennen. Diese Behauptung fand durch die Untersuchungen Malassez' ihre Bestätigung, nach denen in der Umgebung der Zahnwurzel noch beim Erwachsenen konstant Reste der Zahnanlage zu finden sind.

Die charakteristische Basalzellenschicht, die hydropischen Veränderungen des Epithels, der Ursprung der Geschwülste aus embryonalen Resten (des Hypophysenganges) finden sich bei unseren Neubildungen in ganz der gleichen Weise.

Typisch für beide Geschwulstformen ist das Vorkommen von Schichtungskugeln in denselben, ohne daß es zur Bildung echter Hornperlen kommen würde. Mit Ausnahme von Algayer betont das jeder Autor, der sich mit der Adamantinomfrage beschäftigte. So meint Becher, daß nur bei aufmerksamer Untersuchung sich diese Schichtungskugeln von Cancroidperlen unterscheiden. Nach Benneke ähnle der Prozeß bloß der beginnenden Verhornung. Auch Borst sah unter den zahl-

reichen, geschichteten Zellnestern niemals Verhornung und Ribbert (2) spricht von konzentrischen Schichtungskugeln nach Art der Epithelperlen. Ebenso konnten wir uns in keinem unserer Hirngeschwülste entschließen, die geschichteten Zellballen als Verhornung zu deuten.

Jedermann, der mehrere Fälle von Adamantinom gesehen hat, betont das individuell sehr verschiedene Gepräge der einzelnen Fälle (unter anderem Kruse und Ribbert [2]). In unseren Hirngeschwülsten geht diese Variabilität so weit, daß erst die genauere Untersuchung die Zusammengehörigkeit aller sieben Geschwülste in eine Gruppe ergab.

Eine der Ursachen dieser Verschiedenheit ist die hydropische Aufquellung und Verflüssigung des Stromas, welches zur Bildung von Pseudocysten führt. Dieselbe beherrscht in unserem Falle 4 geradezu das ganze Bild, fehlt jedoch in keinem der fünf anderen Fälle vollkommen. Auch im Adamantinom kehren diese Bilder wieder und verleihen zuweilen dem Falle ein besonderes Gepräge. Solche Fälle wurden z. B. von Derujinsky und Benneke beschrieben; die von ihnen entworfene Beschreibung paßt aufs genaueste auf unseren Hirntumor Fall 4.

In unserem Falle 5 sehen wir ein aus großen, dichtstehenden Spindelzellen bestehendes Stroma. Ein ebensolches beschrieben in Adamantinomen Derujinsky und Borst.

Cholestearinkristalle im Cysteninhalt kommen manchmal in Adamantinomen vor, z. B. bei Falkson und Haasler. Wir sehen sie auch im Cysteninhalt unserer Fälle 2 und 3.

Unter den zahlreichen bekannt gewordenen, zentralen Kiefergeschwülsten finden sich einige wenige, die den Bau einer papillären Cyste aufweisen. So z. B. ragen in eine der Cysten der von Neumann beschriebenen Geschwulst papillärverzweigte Exkreszenzen hinein, die mit einem mächtigen Pflasterepithel überkleidet sind. Ferner sah Becker ein »zentrales Papillom des Unterkiefers«, welches als Rezidive nach partieller Entfernung einer einfachen, den Weisheitszahn enthaltenden Cyste aufgetreten war. Die wallnußgroße, papilläre Masse entsprang an einer zirkumskripten Stelle der Cysteninnenwand und füllte deren Hohlraum größtenteils aus. Leider

ist der histologische Befund ganz unklar und verwirrend und gestattet keine richtige Vorstellung über den Fall.[1] Endlich sah Haasler ein encystiertes Papillom des Unterkiefers. Der Cystenraum war völlig mit langen, verzweigten Papillen ausgefüllt. Das dieselben, wie auch die Cystenwand auskleidende Epithel war einschichtig, platt-kubisch-zylindrisch.

Auch für dieses Vorkommnis gibt es unter unseren Hirngeschwülsten Analoga, und zwar die Fälle 6 und 7, nur waren hier die Papillen stets mit geschichtetem Pflasterepithel ausgekleidet.

Es ist aus dem Vorgebrachten zu ersehen, wie groß die Ähnlichkeit zwischen den Hypophysenganggeschwülsten und den Adamantinomen ist. Der Grund dafür scheint uns darin zu liegen, daß in beiden Fällen die Geschwülste aus versprengten Keimen des Mundektoderms hervorgehen. (Wenn Kolaczek, Büchtemann und Eve für ihre Adamantinome annehmen, sie seien aus dem Oberflächenepithel des Zahnfleisches hervorgegangen, muß daran erinnert werden, daß die von Ribbert bei anderer Gelegenheit betonte Möglichkeit, Karzinomstränge könnten bis ans Oberflächenepithel heranziehen und sekundär mit ihm verwachsen, in diesen Fällen noch nicht genügend berücksichtigt wurde.)

Wir glauben, daß die hydropische Epithelveränderung, die so charakteristisch für die Schmelzpulpa der Zahnanlage ist, sich nicht allein auf das Schmelzorgan beschränkt, sondern auch in jenen Bildungen wiederkehrt, die, ebenso wie das Schmelzorgan, durch Abschnürung von Keimen des Mundektodermes entstehen, also in Adamantinomen und Hypophysenganggeschwülsten. Diese hydropische Epithelveränderung wäre dann eine besondere Eigenschaft der durch Keimversprengung entstandenen Mundektodermsgeschwülste überhaupt und wenn sie sich in den so viel häufigeren, verhornenden Krebsen der Mundschleimhaut nicht

---

[1] Die von Benneke geübte Kritik über diese Mitteilung erscheint durchaus gerechtfertigt. In Anbetracht der Wichtigkeit des Falles wäre eine nochmalige Bearbeitung desselben sehr wünschenswert, was um so eher möglich ist, als das Präparat museal aufgehoben ist.

findet, so ist der Grund davon der, daß diese nicht aus embryonalen Keimen, sondern aus dem Oberflächenepithel hervorgehen und mit einer Metaplasie zu Epidermis einhergehen. Darum gleichen diese Karzinome denen der Haut.

Was aber die in beiden Geschwulstformen so auffallenden zylindrischen Basalzellen anbelangt, so sind dieselben nicht allein für das Adamantinom charakteristisch, sondern kommen bei Plattenepithelkarzinomen überhaupt, also auch bei denen der Haut vor.

Daß aber die beiden in Rede stehenden Geschwulstformen trotz alledem nicht als ganz gleichwertig zu betrachten sind, kann man daraus ersehen, daß es im Adamantinom zuweilen zur Bildung von Schmelz oder sogar Zähnen kommt, die in den einfachen Kiefercysten etwas Häufiges sind, während in den Hypophysenganggeschwülsten eine derartige Bildung nicht vorkommen kann. Wir haben uns von der Abwesenheit derselben übrigens noch durch Röntgenaufnahmen der Hirngeschwülste vergewissert.

Andrerseits wieder sehen wir im Falle 5, daß in einem Hypophysengangtumor das Plattenepithel mit echtem Drüsengewebe sich kombinieren kann. Dieses Vorkommnis scheint zwar selten zu sein, ist aber an diesem einen Falle erwiesen. In einem Adamantinom ist dagegen das Vorkommen von Drüsengewebe schon aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen ausgeschlossen und in den zahlreichen untersuchten Fällen noch niemals konstatiert worden. Die von manchen Autoren in Adamantinomen gefundenen, mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleideten Lumina sind entweder die bekannten, durch Stromaverflüssigung entstandenen »Pseudocysten«, oder aber so entstanden, daß durch allmähliche hydropische Degeneration und Verflüssigung des Epithels dasselbe bis auf die stehengebliebene zylindrische Basalzellenschicht verschwunden ist (genauer von Becker geschildert). Ein solches Lumen berechtigt noch nicht zur Diagnose einer drüsigen Bildung, denn es handelt sich bloß um Erweichungscysten. Darum ist auch, wie Borst bemerkt, die von manchen Autoren für das Adamantinom gebrauchte Bezeichnung Adenom oder Adenokystom (Pincus) entschieden zu verwerfen.

Das unmittelbare Nebeneinander von Pflaster- und Drüsenepithel in unserem Falle 5 stimmt mit dem diesbezüglichen normalen Verhalten überein, da die Plattenepithelreste des Hypophysenganges mit Drüsenbläschen kombiniert vorkommen (siehe den II. Teil dieser Arbeit). Dem gleichen Vorkommnis begegnen wir auch in anderen Tumoren, so z. B. in den von uns beschriebenen Geschwülsten des Ductus thyreoglossus (Erdheim [2]), ferner in den bekannten Parotis- und den viel selteneren Mammatumoren (Stoerk und Erdheim). In diese, von Wilms unter dem Namen Mischgeschwülste zusammengefaßte Gruppe, wäre auch unser Hypophysengangtumor 5 zu rechnen.

Wenn wir die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges mit denen der Haut vergleichen, so ergibt sich folgendes: Zunächst beobachtet man in den sogenannten Matrixkarzinomen der Haut gelegentlich jene Aufquellung und Verflüssigung des Stromas (Carcinoma myxomatodes Virchow), welche wir in allen unseren Hirngeschwülsten, insbesondere aber im Falle 4 gesehen haben, so hatten wir beispielsweise Gelegenheit, ein Matrixkarzinom der Kopfhaut zu untersuchen, welches eine verblüffende Ähnlichkeit mit dem Hirntumor, Fall 4, hatte. Die Pseudocysten waren, so wie in diesem, sehr zahlreich vertreten und von einer Membrana propria eingesäumt.

Eine weitere Ähnlichkeit besteht ferner darin, daß aus versprengten Epidermiskeimen zuweilen subkutane Cysten entstehen, die an ihrer Innenwand mit geschichtetem Pflasterepithel ausgekleidete, papilläre Exkreszenzen tragen (Hans Ruge). Diese an unsere Fälle 6 und 7 erinnernden Geschwülste sind jedoch sehr selten.

Unter den aus versprengten Epidermiskeimen hervorgehenden selteneren Hauttumoren beanspruchen die sogenannten »verkalkten Epitheliome« großes Interesse. Dieselben lassen sich in Kürze etwa folgendermaßen charakterisieren. (Literatur bei Deneke und Stieda.) Entsprechend ihrer Abstammung zeigen sie keinen Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel der Haut, sie sitzen subkutan, von einer Bindegewebskapsel umgeben. Sie wachsen langsam, zeigen klinisch keine

Malignität und kommen von den jüngsten Lebensabschnitten an bis zum Greisenalter vor. Sie sitzen an Kopf, Rumpf und Extremitäten, zuweilen symmetrisch. Sie besitzen eine sehr harte Konsistenz und zeigen eine erdige leicht bröckelnde Schnittfläche. Mikroskopisch bestehen sie aus Zügen von Pflasterepithel, die infolge schlechter Gefäßversorgung zum größten Teil abgestorben und von derbem Bindegewebe durchwachsen zu sein pflegen. In dem Plattenepithel kommt es zur Bildung von Keratohyalin und typischen Hornperlen. In letzteren beginnt die Ablagerung von Kalk und schreitet immer mehr fort, bis das tote Epithel zum großen Teil verkalkt ist. Im Anschlusse daran kann es im Stroma zur Metaplasie desselben zu Knochen kommen und die nekrotischen Epithelmassen liegen dann im Knochengewebe oder in den Maschen des Knochenbalkensystems. Sekundär kann es dann zum Abbaue der Kalkmassen kommen. (Die gesperrt gedruckten Stellen heben die den verkalkten Hautepitheliomen und den Hypophysenganggeschwülsten, namentlich unserem Falle 3, gemeinsamen Eigenschaften hervor.)

Die Verkalkung von geschichtetem Pflasterepithel sehen wir viel häufiger an den Hassal'schen Körpern und den Atheromen der Haut. Daß aber die subkutanen Epitheliome der Haut und die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges so häufig Kalk aufnehmen, muß entschieden auffallen. Die Kalkablagerung ist für unsere Hirntumoren (Fall 6 und 7 ausgenommen) sogar charakteristisch und war im Falle 2 und insbesondere im Falle 3 in so großer Menge vorhanden, daß sie im Röntgenbild sichtbar war und der Schnittfläche die charakteristische, erdige und zerbröckelnde Beschaffenheit verlieh. In diesen beiden Fällen und insbesondere im Falle 3 kam es ferner, genau wie in den verkalkten Epitheliomen der Haut, zur Bildung metaplastischen Knochens, der die toten Zellmassen um- und durchwächst.

Der wichtigste Unterschied zwischen diesen beiden Tumorformen ist der, daß das verkalkte Epitheliom als Epidermisderivat Keratohyalin und Hornschuppen führt, die den Hypophysengeschwülsten als Derivaten des Mundektoderms fehlen.

Auch wir hatten Gelegenheit, ein solches »verkalktes Epitheliom« aus der Subcutis des Oberarmes zu untersuchen. An demselben fällt auf, daß die Verbände abgestorbener Epithelien den Formen von Karzinomzellsträngen entsprechen und aus Zellen zusammengesetzt sind, die vollkommen jenen nekrotischen Zellmassen gleichen, die wir in unseren Hirngeschwülsten typischerweise vorkommen sahen. Es handelt sich um große, polygonale Zellen mit stark färbbarem, faserigem Zelleib, lichten, nicht mehr färbbaren Kernen und deutlichen Kernkörperchen. Im verkalkten Epitheliom ist es nach der ganzen Sachlage klar, daß dieselben nicht etwa verhornt sind, denn sie bilden nirgends Schichten oder Lamellen, sondern sie sind einfach nekrotisch. Diese Tatsache stützt unsere, schon oben bei den Hypophysenganggeschwülsten geäußerte Meinung, daß diese Zellen nicht als verhornt, sondern als abgestorben anzusehen sind.

Wohl hat Ernst in einem frühen Stadium des Verhornungsprozesses mittels der Gramfärbung in den Epidermiszellen offenbar dieselben fädigen Strukturen gesehen, wie wir sie an unseren nekrotischen Zellen sahen und in Fig. 15*B* abbilden. Seine Keratingranula haben wir jedoch niemals in unseren Geschwülsten angetroffen. Reifes Horn färbt sich nach Ernst bei der Gramfärbung nicht mehr, in unseren Präparaten nahmen die toten Zellmassen jedoch stets den Farbstoff an. Nach Ernst hieße das, es liege in unseren Geschwülsten ausschließlich werdende Hornsubstanz vor, ganz so wie bei den Parakeratosen z. B. der Psoriasis. Was die Natur der fädigen Struktur anbelangt, so läßt es Ernst unentschieden, ob dieselbe mit der Protoplasmafaserung etwas zu tun hat. Rabl spricht sie direkt als Reste der Epidermisfasern an. Nach unseren Präparaten wäre das jedoch nicht wahrscheinlich, da dies Faserwerk der toten Zellen ein weit reichlicheres und dichteres ist als in den lebensfähigen und überdies der Differenzierung gegenüber sich als weit resistenter erweist: zu einer Zeit, wo im Heidenhain- oder Weigertschnitt die Protoplasmafasern der lebensfähigen Zellen schon längst entfärbt sind, beginnen sich die fädigen Strukturen in den toten Zellen erst allmählich aus dem diffus gefärbten Zelleib abzuheben.

Der strukturlose, sich nicht mehr färbende Kern unserer Zellen scheint dem der Hornschuppen gleich zu sein, doch fehlt die mit dieser Kernveränderung einhergehende und den Verhornungsprozeß so häufig begleitende Bildung von Keratohyalin in unseren Hirngeschwülsten vollkommen. Wohl spricht der Mangel von Keratohyalin nicht gegen die Möglichkeit einer Verhornung, denn bei den Parakeratosen (Ichthyosis, Psoriasis) werden abnorme Mengen von Hornschuppen aufgestapelt und doch fehlt das Keratohyalin dabei typischerweise vollständig oder ist sehr stark vermindert (Unna). Ebenso würde die Gegenwart von Keratohyalin in unseren Geschwülsten nicht etwa gegen ihre Abstammung vom Mundektoderm sprechen; denn Keratohyalin findet sich, wenn auch in sehr geringer Menge, auch im Mundhöhlenepithel und fehlt selbst dem entodermalen Ösophagusepithel nicht vollständig (Kölliker-Ebner).

Ihrer Form nach stimmen jedoch die nekrotischen Epithelzellen in unseren Geschwülsten mit den Hornschuppen, wie wir sie in typischer Weise bei dem Cholesteatom gesehen, beschrieben und abgebildet haben, gar nicht überein; sie besitzen niemals die Form von Plättchen, sondern haben stets dicke, polygonale Formen. Auch formieren sie niemals typische Hornperlen, sondern liegen in eigentümliche Ballen oder Säulen geordnet. Dort, wo sich typische, konzentrische Schichtungskugeln finden, bestehen sie aus Zellen mit durchaus färbbaren Kernen und in ihrem Zentrum sahen wir niemals Erscheinungen von Verhornung.

Nach alledem können wir die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges nicht zu den typisch verhornenden Geschwülsten rechnen. Es kommt in ihnen bloß zur Nekrose von Epithelzellen, die sich unter demselben Bilde abspielt, wie in den verkalkten Epitheliomen der Haut.

Es erübrigt nur noch, einiges über die Membrana propria zu sagen, die wir in unseren Geschwülsten in so elektiver Weise darstellen konnten. Dem geschichteten Pflasterepithel ist sonst weder an der Mundschleimhaut, noch an der Haut eine Membrana propria eigen. Zwar gibt es unter dem

Epithel der Mundschleimhaut eine »formlose Grenzschicht«. Dieselbe ist aber »für sich nicht darstellbar« (Kölliker-Ebner).

Auch in der Haut ist der oberste Teil des subepithelialen Bindegewebes dadurch ausgezeichnet, daß er gewöhnliche Farbstoffe nicht annimmt; doch grenzt er sich durch keinerlei Grenzlinie gegen das übrige Bindegewebe ab und verdient nicht die Bezeichnung einer Basalmembran (Rabl). Doch ist eine Membrana propria wenigstens den Derivaten des Pflasterepithels eigen, so den Drüsen des Mundepithels und den Schweißdrüsen der Haut.

Auch die Hypophysenzellschläuche, Derivate des Mundektoderms, sind von einer Basalmembrane umsäumt. Und wie wir sehen, kehrt dieselbe in den pathologischen Produkten des Hypophysenganges, nämlich in unseren Geschwülsten wieder.

Bei der folgenden Literaturzusammenstellung über Hypophysenganggeschwülste stießen wir auf gewisse unüberwindliche Schwierigkeiten, so daß dieselbe sicherlich nicht als vollständig angesehen werden darf. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, daß diese Geschwülste meist verkannt worden sein dürften und infolgedessen unter einer falschen Bezeichnung in der Literatur angeführt zu werden pflegen. Ist doch der Begriff einer Hypophysenganggeschwulst bisher noch nicht aufgestellt worden.

Wir wollen versuchen, an der Hand der an unseren Fällen gewonnenen Erfahrungen einschlägige Fälle der Literatur, deren wir oft nur durch einen Zufall habhaft werden konnten, in das richtige Licht zu stellen. Es soll hiebei zunächst die viel häufigere cystische und dann erst die seltene solide Tumorform besprochen werden.

Der älteste, uns bekannt gewordene Fall ist der von Engel (1839) als »erweichtes Marksarkom des Hirnanhanges« publizierte und von uns als Fall 5 neu bearbeiteter Tumor. Denselben erwähnt auch Rokitansky in seinem Lehrbuche (1856), bezeichnet ihn aber bereits als »Medullarkarzinom«

Daß derselbe zu den Hypophysenganggeschwülsten gehört, erhellt aus unserer obigen Beschreibung und es erhellt aus diesem Beispiel, welche Schwierigkeiten das Zusammen-

suchen hiehergehöriger Fälle, die unter den mannigfachsten Benennungen in der Literatur figurieren, bereiten kann.

Im II. Band seines Lehrbuches bespricht weiters Rokitansky unter den Gehirngeschwülsten gewisse »Cystenformationen«, von denen er wörtlich sagt: »In seltenen Fällen kommen zusammengesetzte Cysten mit blumenkohlartigen Wucherungen von der Cystenwand vor. Ihr gewöhnlicher Sitz- und Ausgangsherd ist unseren Beobachtungen zufolge das Tuber cinereum, woher sie nach dem dritten Ventrikel hineindringen.« Diese Erfahrung stützt sich, wenn es auch Rokitansky nicht ausdrücklich sagt, sicherlich auf den als Fall 7 angeführten Tumor. Derselbe stammt nämlich aus dem Jahre 1848, also aus einer Zeit, wo Rokitansky Vorstand des Wiener pathologisch-anatomischen Institutes war. Über die Histologie und Ontologie dieser Geschwulst hat er sich jedoch nicht ausgesprochen.

Zenker (1857) sah bei einem neunjährigen Mädchen eine 2:1 Zoll große Cyste, die an Stelle der fehlenden Hypophyse und des Infundibulum lag. Die Sella, in der sich die Cyste entwickelt hatte, war stark erweitert. Die Cyste wuchs nach oben ins Gehirn ein und reichte mit je einem eigroßen Anteile in die vorderen Teile beider Seitenventrikel. Der Cysteninhalt war rötlichbraun, wässerig und erhielt zerfallene Rundzellen und Cholestearinkristalle. Die Innenfläche der Cyste war »mit einem ganz gleichmäßigen, zierlichen, geschichteten Pflasterepithelium bekleidet«. Über die Entstehung des Tumors spricht sich Zenker nicht aus.

Es besteht kein Zweifel, daß dieser Fall zu unseren Hypophysenganggeschwülsten gehört. Es spricht dafür seine Topographie, seine Auskleidung mit geschichtetem Pflasterepithel und nicht zuletzt das jugendliche Alter des Individuums.

E. Wagner (1861) sah bei einer 46jährigen Frau eine Geschwulst hinter dem Chiasma sitzend und die Sehnervenwurzeln zur Seite drängen. Der Tumor bestand aus kleinen Cystchen mit dünnen Septen. In die Ventrikelhöhle setzt sich die Geschwulst nicht fort; beim Einschneiden der Geschwulst am hinteren Ende gelangt man in den aufs dreifache vergrößerten dritten Ventrikel. Die Seiten- und der vierte Ventrikel normal. Hypophyse intakt. Mikroskopisch besteht die Cystenwand aus gefäßreichem Bindegewebe. An der Außenfläche (?) waren zahlreiche lange, zottenartige Körper, die mit einem »vielschichtigen Epithelium« bedeckt waren. »Die Zellen desselben waren an den meisten Zotten zylindrisch, an anderen gleichen sie dem Mundhöhlenepithel oder waren von ganz unregelmäßiger Gestalt und lagen stellenweise nestförmig beieinander.« Im Cysteninhalt freie Zellen und Cholestearinkristalle. Keinerlei Meinungsäußerung über die Natur der Geschwulst.

Klar ist an der Beschreibung der Sitz am Infundibulum bei intakter Hypophyse und die Anwesenheit von geschichtetem

Pflasterepithel nach Art des Mundhöhlenepithels, stellenweise sogar nestförmig, also wahrscheinlich in Schichtungskugeln. Danach kann hier nur eine im Infundibulum entstandene Plattenepithelgeschwulst des Hypophysenganges vorgelegen sein. Unklar bleibt nur die stark erweiterte dritte Kammer, in die man durch Einschneiden in den Tumor gelangen könne. Wir werden kaum fehlgehen, wenn wir annehmen, daß hier ähnliche Verhältnisse bestanden haben, wie in unserem Falle 2, und daß die angebliche dritte Kammer eine dem Tumor angehörige Cyste sei, die nur die Stelle des dritten Ventrikels einnahm. Auch im Sektionsprotokoll unseres Falles heißt es ursprünglich: »Der dritte Ventrikel ist erweitert und durch eine zarte, zum Teil flordünne Membran nach oben zu abgeschlossen.« Unklar ist ferner, wie die Zotten an der Außenfläche sitzen können. Daß ihr vielschichtiges Epithel meist zylindrisch war, möchten wir auf die beim Fall 6 besprochene und in Figur 35 *C* abgebildete Zelldesquamation zurückführen. Dafür scheinen uns die im Zellinhalte gefundenen freien Zellen zu sprechen.

Sonnenburg (1880) gibt einen kurzen Auszug aus dem Protokolle einer von Recklinghausen ausgeführten Sektion. Es handelt sich um ein zwölfjähriges Mädchen, bei dem der linke Stirnlappen fast in seiner Gänze von einer großen Höhle eingenommen war. Dieselbe saß vor dem linken Seitenventrikel, kommunizierte jedoch nicht mit demselben. Das Hirngewebe über derselben außerordentlich verdünnt und der knöcherne Schädel der Stirngegend stark vorgetrieben und vielfach perforiert. Ebenso Usuren am Orbitaldach. Die Höhle war mit einer Membran ausgekleidet. Nach unten zu schließt sich an die Höhle eine hirnmarkähnliche Geschwulstmasse mit Hämorrhagien und stark kalkigen Massen. Diagnose: »Cystosarkom«.

Da über das Verhalten der Geschwulst an der Hirnbasis nichts gesagt ist, können wir den Fall nicht bestimmt in unsere Gruppe rechnen. Auffallend ist immerhin seine große Ähnlichkeit mit unserem Falle 4 und insbesondere dessen großer Cyste (Fig. 28), die den rechten Stirnlappen einnimmt, vor dem Seitenventrikel sitzt, das Hirngewebe, wenn auch nicht so stark, wie im Falle Sonnenburg's verdünnt und nach unten zu sich in eine kompaktere Tumormasse fortsetzt. Auch das jugendliche Alter ist berücksichtigungswert.

Selke (1891) gibt die Beschreibung des folgenden Falles. 42jährige Kaufmannsfrau, Mutter von sechs Kindern, bot seit acht Monaten vor dem Tode die typischen, allgemeinen Erscheinungen eines Hirntumors dar. Außerdem stellten sich rasch Erblindung und zuletzt Krampfanfälle ein. Die Frau hatte einen »ziemlich reichlichen Fettpolster«, war ziemlich groß und kräftig gebaut. Wegen der Krämpfe wurde ein Oberflächentumor vermutet und trepaniert. Dabei wurde jedoch kein Tumor vorgefunden und die Frau starb kurz post operationem.

Wir reproduzieren im folgenden den anatomischen Befund ganz im Sinne Selke's und wollen dann unsere eigene Auffassung über den Tumor folgen lassen.

Der dritte Ventrikel ist stark erweitert und von einer blumenkohlartigen Geschwulstmasse erfüllt, die am Boden desselben wurzelt und durch das Foramen Monroi in beide Seitenventrikel einwuchert. An jener zirkumskripten Stelle des Bodens des dritten Ventrikels, an der die papilläre Tumormasse entspringt, ist das Ependym abnorm beschaffen, denn es ist mit einem nicht verhornenden, geschichteten Pflasterepithel ausgekleidet, welches einer mächtigen Bindgewebslage aufsitzt. An mehreren Stellen erhebt sich dieses Bindegewebe zu zahlreichen kleinen und größeren Zotten, die mit dem gleichen Epithel überzogen sind und in ihrer Gesamtheit die Papillenmasse darstellen. Die bindegewebige Grundsubstanz der Zotten ist meist stark ödematös, von großen und kleinen Rundzellen durchsetzt und dann ist auch das überziehende Epithel meist defekt und liegt im desquamierten Zustand zwischen den Zotten. An der Hirnbasis wölbt sich der Tumor vor, drängt das Chiasma vor und ist mit Pia über zogen. Diese geht direkt in den bindegewebigen Teil der Zotten über, was nur so möglich ist, daß die gliösnervöse Schicht, die den Boden des dritten Ventrikels entspricht, fehlt. Die Hypophyse war intakt. Selke diagnostiziert ein »vom Ependym ausgehendes Papillom«. Dasselbe sei aus dem Boden des dritten Ventrikels entstanden, welcher abnormerweise mit Pflasterepithel ausgekleidet war. Das Pflasterepithel gelangte dahin durch eine Keimversprengung von Mundepithel, da bei der Entwicklung des Hirnanhanges die Trichtergegend zu der Mundhöhle in innige Beziehung tritt.

Unserer Meinung nach ist Selke der richtigen Auffassung der Tumorentwicklung nahegekommen, hat die Anatomie der Geschwulst jedoch gänzlich mißverstanden.

Zunächst begeht er den Fehler, die blumenkohlartigen Massen allein als Geschwulst anzusprechen, während dieselbe in Wirklichkeit den Inhalt einer Plattenepithelcyste darstellt. Das, was er als mit Pflasterepithel und Bindegewebe bekleideten Boden der dritten Kammer auffaßt, ist der Boden der Cyste, in der die papilläre Masse entstand.

Wir haben schon bei unserem Tumor, Fall 2, und beim Falle Wagner darauf hingewiesen, wie leicht ein solcher Irrtum

zu stande kommen kann und wie wir demselben nur deshalb nicht verfielen, weil in unserem Falle die Cystendecke, wenn auch schon aufs äußerste verdünnt und defekt, noch nachweisbar war. Dieselbe scheint bei Selke schon gänzlich verschwunden zu sein, so daß die Zottenvegetationen tatsächlich ins Lumen des stark gehobenen dritten Ventrikels eingebrochen und von da in die Seitenventrikel eingewuchert sind. Ob eine solche Geschwulst noch als benign aufgefaßt werden kann, wie Selke will, bleibe dahingestellt.

Der piale Ursprung des bindegewebigen Anteiles der Geschwulst, wie auch das Verhalten ihres an der Hirnbasis sich vorwölbenden Segmentes sprachen ebenfalls für unsere Auffassung der Neubildung.

Was die von Selke angenommene Keimversprengung betrifft, so stimmt dieselbe bloß darin, daß sie vom Mundektoderm aus erfolgt. Es ist jedoch entwicklungsgeschichtlich nicht möglich, daß ein solcher Keim einen Teil des infundibularen Ependym ersetze, denn das Infundibulum geht eine innige Verbindung bloß mit dem Hypophysensäckchen ein und dieses besitzt nicht die Fähigkeit, geschichtetes Pflasterepithel zu produzieren.

Unsere Diagnose lautet daher: Vollkommen typischer, uniloculär-cystischer, papillärer Plattenepitheltumor des Hypophysenganges, der sich aber nicht, wie in unseren Fällen 6 und 7 in der Mitte des Infundibulum entwickelte, sondern wie im zweiten Falle hoch oben im Infundibulum entstand und dessen obere Cystenwand infolge des Andrängens der massenhaften Papillen defekt wurde.

Genau dasselbe gilt auch für den von Cornil und Ranvier (1881)[1] beschriebenen Tumor, der im wesentlichen dem Falle Selke's gleicht. Diese beiden Fälle werden überall zu den echten ependymären Papillomen gerechnet.

F. Langer (1892) hat zwei Fälle beschrieben, in denen sich Cysten enge und geweblich mit dem Hypophysenstiel verbunden fanden. Sie waren im ganzen klein, in einem Falle ein-, im andern vierkammerig und verdrängten

[1] Zitiert bei Selke.

den Hypophysenstiel lateralwärts. An ihrer Innenfläche trugen sie kleine papilläre Bildungen. Ihre Innenwand war mit einem einfachen, die Papillen mit einem geschichteten Zylinderepithel bekleidet.

F. Langer leitet seine Tumoren vom Ependymepithel ab. Wie wir schon im I. Abschnitte hervorgehoben haben, reicht das mit Ependym bekleidete Lumen des Infundibulum beim Embryo bis in den Hinterlappen der Hypophyse hinein. Später bildet sich das Lumen zurück und hinterläßt auf seinem Wege zuweilen kleinere Flimmerepithelreste. Dieselben wurden schon von mehreren Seiten beschrieben und Langer selbst fand sie unter 24 normalen Fällen zweimal. Von diesen leitet er seine Cysten ab.

Dem makroskopischen Bilde nach stimmen diese Geschwülste, wenn sie auch viel kleiner sind, ganz mit unseren Fällen 6 und 7 überein.

Sie gehören dem Infundibulum an, sind zartwandige Cysten, tragen innen Papillen. Nur gibt Langer an, das bekleidende Epithel sei an der Wand ein einfaches, über den Papillen ein geschichtetes Zylinderepithel. Wir haben schon mehrmals betont und in Fig. 35, *C*, abgebildet, wie leicht in diesen Geschwülsten, in denen die Epitheldesquamation so regelmäßig angetroffen wird, das geschichtete Pflasterepithel ein schlecht konserviertes Zylinderepithel vortäuschen kann. Da Langer keine Abbildung des Epithels gibt, können wir jedoch nicht sicher sagen, ob dies für seine Fälle auch tatsächlich zutrifft. Die Färbung nach Heidenhain hätte die Frage zur Entscheidung bringen können.

Möglich, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, wäre es noch, daß hier tatsächlich ein Zylinderepithel vorliege. Man müßte in einem solchen Falle an jene, aus dem Hypophysengang stammenden, flimmerlosen, cystisch - drüsigen Formationen denken, die wir im Zusammenhang mit dem Plattenepithelresten des Hypophysenganges und auch im Tumor 5 vorgefunden haben. In der Tat beschreibt Langer keine Flimmern, die sonst das Ependymepithel charakterisieren.

Nach alldem möchten wir für diese zwei Fälle wenigstens soviel behaupten, daß sie nicht aus dem Ependym, sondern aus dem Hypophysengang hervorgegangen sind und wollen unentschieden lassen, von welcher Beschaffenheit das auskleidende Epithel war.

In der Arbeit von Boyces und Raedles finden wir folgende Fälle angeführt, die eventuell in unsere Gruppe gehören könnten.

1. 63jährige Frau. Die Hypophyse in eine Cyste umgewandelt, Körper wohlgenährt.

2. 35jährige Frau. Wohlgenährt, Gesicht gedunsen, Amaurose, Fehlen der Haare ad pubes und in der Axilla. Auf der Sella liegt eine wallnußgroße Cyste mit krümmeligem Inhalt und teilweise ossifizierter Wand. Sie drückt auf den Opticus, reicht bis zum Pons und berührt beide Schläfelappen. Die Hypophyse war nicht zu finden.

3. 40jährige Frau mit großem Skelett und abnorm großen Händen, Ohren und Kiefer. An Stelle der Hypophyse und des Infundibulum eine hühnereigroße Cyste mit krümmeligem Inhalt, das Chiasma nach vorne drängend, den Boden des dritten Ventrikels resorbierend und in der Schädelbasis eine kleinhühnereigroße Höhle erzeugend.

4. 62jähriger Mann. Innerhalb des Circulus arteriosus eine taubeneigroße Cyste mit glänzender, höckriger Oberfläche, die mit der Hypophyse in Verbindung steht. Die Cyste wird einmal mit einem Atherom verglichen, ein anderesmal als Dermoidcyste bezeichnet und dann wieder als »Cancroid?« Es bestand Adipositas.

5. 26jähriger Mann. Hypophysentumor mit einem Anteile in der sehr stark erweiterten Sella, mit einem anderen, mandarinengroßen, an der Hirnbasis im Interpeduncularraum sitzend. Der intrasellare Teil enthält eine größere Cyste. Histologisch fanden sich mit Zylinderepithel ausgekleidete und einem viskösen Inhalt erfüllte Bläschen, die mit den Schilddrüsenfollikeln verglichen werden. (Sollten das nicht unsere Pseudocysten gewesen sein?)

So mancher Tumor dieses so reichhaltigen Materials dürfte in unsere Gruppe gehören. Leider läßt sich infolge der dürftigen Angaben kein positiver Schluß aus ihnen ziehen.

Dasselbe gilt auch für den älteren, von Ilmoni publizierten Fall: 45jähriger Prediger, zuletzt Abnahme des Sehvermögens bis zur Erblindung und Bradykardie. Bei der Sektion fand sich ein starker Hydrocephalus internus. Der dritte Ventrikel bis zum Grunde von einer einkammerigen Cyste eingenommen, welche das Septum pellucidum, die Crura anteriora fornicis, das Foramen Monroi und die Commissura anterior zerstörte, vorne dicht am Chiasma lag und in der Sella turcica endete. Die Cystenwand, mehr als $^1/_2$ Linie dick, ihre Innenwand glatt. Hypophyse und Infundibulum zerstört. Leider findet sich im Referate keine Angabe über das die Cyste auskleidende Epithel.

Wir beschließen damit die Besprechung der uns aus der Literatur bekannt gewordenen Hypophysenganggeschwülste von mehr oder weniger cystischem Typus und gehen zu den selteneren soliden Geschwülsten über.

Hier wäre zunächst der von Ingermann publizierte zu erwähnen.

Ingermann (33) hat eine 3:3:4 cm große, höckrige Geschwulst von einem [illegible] beschrieben, die vor dem [illegible] in der Hypophysengegend lag [illegible] das Chiasma [illegible]. Seine mikroskopische Beschreibung [illegible] mit unserem Falle 4 [illegible]. [illegible] Hohlräume von [illegible] Aussehen [illegible] bis 2 mm groß. Letztere [illegible] von einem zylindrischen Epithelbelage [illegible], das einer [illegible], strukturlosen Membran aufsaß. Ergo [illegible] durch Verflüssigung des Stromas entstandene Cysten. Die dieselben trennenden Septen bestanden aus einem durch Intercellular[illegible] verbundenen Epithel. Dieses war stellenweise sternförmig, stellenweise zeigte es den [illegible] ähnliche Gebilde. Die sie zusammensetzenden Zellen haben einen sich nicht mehr färbenden Kern und ein fein granuliertes Protoplasma. Endlich sah er im Tumor Verkalkungen.

Dieser objektive Befund stimmt bis auf das feingranuläre Protoplasma der [illegible] kernlosen Zellen mit unserem Falle 4 vollkommen überein. Diese granulierte Beschaffenheit ward durch die vielfache Kreuzung der Fäden vorgetäuscht und erst bei spezifischen Färbungen, die Ingermann nicht angewendet hatte, als Täuschung erkannt.

Ingermann faßt den Tumor als eine Hypertrophie der normalen Bestandteile der Hypophyse auf, nur daß das Stroma gallertig erweicht und das Epithel ein anderes wird. Da die Geschwulst nirgends auf die Umgebung übergreift, spricht er ihr jede Malignität ab und diagnostiziert eine »Hypertrophie der Hypophyse mit cystoider Erweichung des Stromas«.

Mit dieser Deutung ist Benda (4) nicht einverstanden. Zunächst nennt er den Tumor seiner ganzen Struktur nach ein Karzinom, wenn auch seine Malignität noch nicht erwiesen ist. Ferner verwirft er die Ableitung desselben vom Hypophysengewebe und nimmt an, daß es sich um »eine maligne Entartung einer Epidermoid- oder Dermoidcyste handle, durch die die Drüse selbst vollständig zerstört und ersetzt worden ist«. Zum Beweis dafür finden sich noch im Tumor Kalkkonkremente, die Überreste der untergegangenen Hypophyse darstellen.

Auch mit dieser Deutung können wir uns nicht zufrieden geben. Es kann nicht der mindeste Zweifel bestehen, daß es [illegible] Plattenepitheltumor des Hypophysen[illegible] [illegible] das nach dem gegebenen Befund [illegible]

nicht im Zusammenhang mit dem Tumor herausgenommen worden war. Nicht einmal das Alter des Individuums ist angegeben.

Einen dem Ingermann'schen offenbar vollkommen ähnlichen, aber höher oben gelegenen Tumor erwähnt Ziegler in seinem Lehrbuche. Den wenigen, diesem Falle gewidmeten Zeilen, sowie auch dem makro- und mikroskopischen Bilde entnehmen wir folgendes:

Der Tumor sitzt zwischen rechtem und linkem Talamus opticus, beide, besonders den linken stark komprimierend. Derselbe ragt unten an der Hirnbasis mit einem knolligen Anteile hervor und erreicht oben das Niveau der Talami optici. Auf der Schnittfläche erweist sich der Tumor als solid und beherbergt schon makroskopisch sichtbare Cystchen. Von der Hypophyse ist nichts erwähnt.

Mikroskopisch erweist sich der Tumor als epithelial. Die einheitliche Epithelmasse wird von länglichen Zügen zu schleimiger Entartung und Aufquellung neigenden Bindegewebes durchzogen. Die makroskopisch sichtbaren Cystchen sind eben durch diese Stromadegeneration entstanden. Dort, wo das Epithel dem Bindegewebe anliegt, formiert es ein Lager cylindrischer, senkrecht stehender Zellen. Im Epithel finden sich endlich Epithelperlen.

Ziegler bezeichnet diesen Tumor als papilläres Epitheliom des Plexus chorivideus des dritten Ventrikels. Daraus ist zu entnehmen, daß zwischen Tumor und Plexus offenbar eine Verbindung bestanden haben muß.

Ein Blick auf unsere Fig. 29 überzeugt uns, daß Ziegler offenbar eine histologisch vollkommen gleiche Geschwulst vorlag. Nur ist sie bei uns in der Hypophyse, bei Ziegler offenbar, wie in unseren Fällen 2 und 3 in dem obersten Anteil des Infundibulum entstanden.

Einen Tumor von der gleichen Lokalisation und mikroskopischen Beschaffenheit sah endlich Saxer. Es handelt sich um einen $40^{1}/_{2}$ Jahre alten Mann. An der Hirnbasis sitzt genau symmetrisch eine 4:3 *cm* große, von Pia überzogene Geschwulst, welche sich seitlich mit den Hirnstielen begrenzt, hinten bis zum Pons reicht und vorne das Chiasma vor sich drängt. Sie nimmt die Gegend des Infundibulum ein, ragt nach oben in die dritte Kammer hinein, so daß »dessen Boden im vorderen Anteile von ihr gebildet wird«. Die Hypophyse intakt in der Sella liegend. Mikroskopisch besteht der Tumor aus einem nach Art der Karzinome plexiform angeordneten Epithel. Das zwischen dem Epithelbalken liegende Bindegewebe von Leukozyten durchsetzt, stark ödematös, stellenweise so sehr verflüssigt, daß der Eindruck einer Cyste entsteht. Das an das Bindegewebe grenzende Epithel bildet eine zylindrische Zellage. An der Basis besteht ein Zusammenhang zwischen Pia und dem bindegewebigen Stroma des Tumors. Die frei in den dritten Ventrikel sehende, obere Fläche des Tumors ist von einem geschichteten Epithel überzogen, welches »direkt an das Aus-

schen epidermoidaler Bekleidung« erinnert. Saxer konnte jedoch keine Protoplasmafasern nachweisen und »von Verhornung fand sich jedenfalls keine Spur«. Die Zellanordnung in diesem Epithelüberzuge war die, daß nach oben platte und je tiefer desto größere Zellen lagen. Die basalste Schichte war zylindrisch und saß einem Bindegewebe auf. Dieses formierte eine Art Papillarkörper und zwischen den Papillen senkte sich das Epithel in Form schmaler, langer Fortsätze in die Tiefe, wo sich letztere zu dem, für die Geschwulst typischen, plexiformen Balkenwerk vereinigten. Saxer diagnostizierte eine »epitheliale (karzinomatöse?) Geschwulst des Infundibulum und des dritten Ventrikels«.

Wie schon in der Einleitung ausführlich besprochen, fand Saxer in einem einzigen, daraufhin untersuchten Falle eines normalen Infundibulum Plattenepithelhaufen in der Endanschwellung, hielt sie aber fälschlicherweise für normale Hypophysenzellen in einem gewissen Sekretionsstadium. Saxer nimmt nun an, daß auch sein Tumor, der an eine Plattenepithelgeschwulst erinnert, aus dem, am Infundibulum hoch hinaufreichenden, Hypophysengewebe entstanden sei und verfällt somit fast dem gleichen Irrtum wie Ingermann, dessen Arbeit ihm unbekannt blieb.

Schon nach diesem kurzen Referate ist es klar, daß es sich um eine hoch oben im Infundibulum entstandene Hypophysenganggeschwulst handle. Saxer hat den infundibularen Sitz derselben richtig beurteilt und sie mit jenen, ihm eigentümlich scheinenden Epithelformationen in der Endanschwellung in Analogie gebracht; da er aber diese Epithelformationen mißverstanden hatte, konnte er auch zu der richtigen Erkenntnis der Geschwulst nicht gelangen.

Saxer hätte vielleicht den Tumor nicht von Hypophysengewebe abgeleitet, wenn er sich überzeugt hätte, daß er aus Stachel- und Riffzellen aufgebaut ist. Letzteres konnte er jedoch nicht konstatieren. Es unterliegt aber nicht dem mindesten Zweifel, daß man mit der Eisenhaematoxylinfärbung auch an diesem Tumor Intercellularbrücken wird nachweisen können.

Zu dem objektiven Befunde Saxer's sei uns noch folgende Bemerkung gestattet. Der Tumor ragte nach demselben mit seiner freien oberen Fläche in die dritte Kammer hinein, deren Boden sie eben bildete. Daß sei aber nur so möglich, daß der Tumor den ohnehin sehr zarten Boden der dritten Kammer zerstört habe. Diese Erklärung kann unmöglich zutreffen, denn das, die obere Fläche des Tumors überziehende Epithel kehrt seine freie (abschülfernde) Fläche nach oben, also in das Lumen

der angeblichen dritten Kammer. Der mit Plattenepithel überzogene Boden der dritten Kammer dürfte somit auch hier wieder der Boden einer größeren Cyste sein, die durch Verdrängung sich an Stelle des dritten Ventrikels gesetzt hatte. Dafür spricht auch der Befund, daß von dem auskleidenden Plattenepithel jene, die solide Tumormasse bildenden Epithelstränge entspringen, ein Befund, den wir in unseren Fällen 2 und 4 in genau derselben Weise erheben konnten.

Als letzten Fall wollen wir noch den von Benda besprechen. Es handelt sich um einen 38jährigen Zwerg. Über die Natur des Zwergwuchses konnte aus äußeren Gründen nichts Positives erhoben werden. Es fanden sich bei der Sektion zunächst vollständig infantile Hoden. Außerdem wurden an der Hirnbasis »ein vom Infundibulum in die Sella turcica hineinragender, etwa haselnußgroßer Tumor in dem Knochenbalken und zahlreiche, mit verhornendem Pflasterepithel ausgekleidete Hornzellen und Cholestearin enthaltende Cysten gefunden, so daß wir die Diagnose auf ein Teratom stellten«. An einem Teile der Zirkumferenz fand sich ein abgeplatteter und völlig atrophischer Rest von Hypophysengewebe.

Nach diesen ganz dürftigen Angaben ist es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß wir es mit einer Geschwulst zu tun haben, die histologisch die größte Ähnlichkeit mit unserem Fall 3 aufweist. In Bezug auf den Sitz stimmt jedoch die Neubildung eher mit der unteren Hälfte des Tumors im Falle 1 überein, wo ebenfalls Einwachsen in die Hypophyse und deren Verdrängung konstatiert werden konnte. Es ist vielleicht bloß eine subjektive Auffassung, wenn Benda die nekrotischen Zellmassen als verhornendes Pflasterepithel bezeichnet. Sonst stimmt alles: Die zahlreichen mit Pflasterepithel ausgekleideten Cysten, ihr cholestearinführender Inhalt, das Vorkommen von Knochenbalken im Stroma. Letzteres berechtigt, wie wir das an einem unserer intracraniellen Dermoide und an dem Hypophysengangtumor 3 gesehen haben, noch nicht zu der Annahme eines Teratoms, da stets an die Bildung metaplastischen Knochens gedacht werden muß. Die von unserer Auffassung so grundverschiedene Diagnose Teratom könnte nur dann aufrecht erhalten werden, wenn sich noch andere fremde Elemente vorfinden würden.

Wir halten es somit für in hohem Grade wahrscheinlich, daß wir es hier mit einer Plattenepithelgeschwulst des Hypo-

physenganges zu tun haben, die sich im Infundibulum entwickelte und in die Sella turcica hineinwuchs.

Jüngst kommt Benda (1904) in einer zusammenfassenden Darstellung der Hypophysenpathologie unter anderem auch auf die Plattenepitheltumoren der Hypophyse zu sprechen und nennt die Fälle Zenker und Ingermann. Doch stellt er dieselben mit den Cholesteatomen, Dermoiden und sogar Teratomen in eine Reihe und teilt mit, ein Cholesteatom der Hirnbasis untersucht zu haben, das er aus einer, gelegentlich der Hypophysenentwicklung erfolgten Keimversprengung des Mundektoderms ableitet. Diese schon von Bonorden aufgestellte Behauptung haben wir oben zu widerlegen versucht. Aus den Plattenepithelresten des Hypophysenganges entstehen eben nur die typischen Hypophysenganggeschwülste; die Epidermoide und Dermoide der Infundibulargegend entstehen dagegen, wie die gleichen Geschwülste an sonstigen Stellen des Gehirns, nach Bostroem aus versprengten Epidermiskeimen der Kopfregion und bilden eine ganz eigene, makro- und mikroskopisch von den Hypophysenganggeschwülsten total verschiedene Gruppe. Wenn Cholesteatome und Hypophysengangtumoren aus gleichwertigen Keimen entstünden, so wäre nicht einzusehen, warum erstere an sehr zahlreichen Hirnstellen angetroffen werden und letztere ausschließlich in der Hypophyse und dem Infundibulum zur Entwicklung gelangen.

Auch mit Teratomen haben unsere Hypophysenganggeschwülste nichts zu tun, wenn man nicht etwa die Annahme machen will, es handle sich um unvollständig entwickelte und bis aufs Pflasterepithel reduzierte Teratome. Damit soll nicht in Abrede gestellt werden, daß in der Hypophyse Teratome vorkommen. Im Gegenteil. Ein Teratom der Hypophyse hat z. B. Beck beim Menschen und jüngst Margulies beim Kaninchen beschrieben. Zwei ältere Angaben, die von Wegelin und Rippmann, berichten sogar über sehr große parasitäre Föten, die zum Teil in der Mundrachenhöhle, zum Teil an der Schädelbasis lagen und einen, beide Teile verbindenden, durch die Sella turcica ziehenden Verbindungsstrang besaßen. Es ist eben die Rathke'sche Tasche in seltenen Fällen Sitz von, dem Träger fremden, fötalen Inklusionen, was aber unserer

Annahme nicht widerspricht, wonach aus Resten des Hypophysenganges des eigenen Individuums viel häufiger einfache Plattenepithelgeschwülste hervorgehen.

Wir konnten im vorausgehenden 12 Fälle aus der Literatur zusammenstellen, von denen wir annehmen zu müssen glauben, daß sie in die Gruppe unserer Hypophysenganggeschwülste gehören. Zwei von diesen Fällen (Engel, Rokitansky) finden sich unter unseren Fällen als 5. und 7. Beobachtung angeführt. (Die Fälle von Sonnenburg, Boyces, Beadles und Ilmoni rechnen wir, weil unsicher, nicht mit.)

Unter diesen 12 Fällen entsprechen 4 dem mehr soliden Typus, die restlichen 8 dem mehr cystischen Typus. Als Cysten sind hier nur die echten, mit Plattenepithel ausgekleideten, berücksichtigt. Doch sei hier gleich erwähnt, daß eine solche Einteilung nicht streng durchzuführen ist, da sich solide Tumoren mit Plattenepithelcysten kombinieren (Benda und unser Fall 3 und 4) und umgekehrt in der Wand eines unicystischen Tumors solide Krebseinlagerungen sich finden können (unsere Fälle 2 und 5). Es gibt aber rein cystische Tumoren (Zenker, Selke, Langer und unsere Fälle 6 und 7) und ebenso rein solide (Ingermann, Ziegler, Saxer und unser Fall 1).

Wir haben ferner gesehen, daß unsere Fälle mit denen der Literatur in Bezug auf die Lokalisation einerseits und auf den histologischen Aufbau andrerseits vollkommen übereinstimmen, nur sind die Kombinationen andere gewesen. Z. B. war bei Selke ein Tumor von der Beschaffenheit unserer Fälle 6 und 7 so gelagert, wie der Tumor in unserem Falle 2. Oder ein Tumor von der Beschaffenheit unseres Falles 4 war so gelagert, wie in unserem Falle 3 (Ziegler, Saxer) u. s. w.

Während der Drucklegung fand ich noch vier weitere Fälle von Hypophysenganggeschwulst in der Literatur. Dieselben illustrieren die oben betonte Schwierigkeit, alle hiehergehörigen Fälle zu sammeln, da zu den unrichtigen oder wenig sagenden Bezeichnungen, unter denen diese Geschwülste bisher gegangen sind (s. o.), wie Marksarkom, Cyste, ependymäres Papillom, Hypophysenhypertrophie, Epitheliom des Plexus chorcoideus, epitheliale Geschwulst aus Hypophysengewebe, Teratom etc. nun auch noch folgende hinzukommen: Papillom des Plexus chorioideus, cystisches Pialendotheliom, Osteom und Epitheliom der Hypophyse.

1. Fahr: Eine taubeneigroße, mit klarer Flüssigkeit gefüllte, zartwandige, scharf begrenzte Cyste, lag am Grunde des dritten Ventrikels und wölbte sich an der Hirnbasis hinter dem Chiasma in der Gegend des Infundibulum vor. An der Innenwand des Cystenbodens saßen größere und kleinere blumenkohlartige Gruppen von papillären Exkreszenzen. Letztere bestanden histologisch aus einem gefäßhaltigen Bindegewebe, welches mit typisch geschichtetem Pflasterepithel überkleidet war. Die Hypophyse wird nicht erwähnt. Das Alter des Patienten nicht angegeben. Fahr faßt den Tumor ganz genau wie Selke als Papillom auf, das am Boden des dritten Ventrikels zur Entwicklung kam. Der Ausgangspunkt könne entweder das Ependymepithel oder ein gegen den Boden der dritten Kammer versprengter Anteil des Plexus chorioideus sein. Fahr neigt letzterer Möglichkeit zu.

Es wäre überflüssig, nach dem bisher Gesagten es noch weiter begründen zu wollen, warum wir diesen Fall als eine uniloculär-cystische, papilläre Hypophysenganggeschwulst ansehen, die sich hoch oben im Infundibulum, also schon am Tuber cinereum entwickelt hatte.

2. Höhl: Bei der Sektion einer 21 jährigen Patientin fand sich an der Hirnbasis zwischen den Hirnschenkeln und den Tractus opt. eine mannsfaustgroße Cyste, welche die angrenzenden Hirnteile auseinander drängte, mit ihnen verwachsen war und eine bernsteingelbe, Cholestearin führende Flüssigkeit enthielt. Die Cyste führte in ihrer Wand kalkig-kreidige Einlagerungen, verdrängte das Chiasma nach unten rechts und wühlte sich beiderseits in die zwei ersten Stirnwindungen ein. »Hypophyse ohne Befund.« Histologisch fanden sich in der Cystenwand »breite Züge epithelartiger Zellen«. Dieselben bildeten »mächtige Schichtungskugeln, die vielfach verkalkt waren« und lagen in einem von der Pia beigestellten, stellenweise »schleimig degenerierten« Stroma. Höhl schließt auf ein in der Gegend der Substantia perf. post. entstandenes »von der Pia ausgegangenes, cystisches Endotheliom«.

Da nirgends gesagt ist, daß die »epithelartigen Zellen« wirklich Pflasterepithel waren, können wir in diesem Falle nicht mit absoluter Sicherheit, wohl aber nach seinem ganzen Verhalten mit großer Wahrscheinlichkeit als eine infundibulare unicystische Hypophysenganggeschwulst bezeichnen, in deren Wand es zur Bildung von verkalkenden Krebssträngen kam.

3. Babinski-Onanoff. — Babinski: 17jähriges, noch nicht menstruiertes Mädchen, mit infantilem, einem 8jährigen Kinde entsprechendem Genitale, auffallender Adipositas und ohne Erscheinungen von Akromegalie. Onanoff: Bei der Sektion fand sich an der Hirnbasis das Tuber cinereum einnehmend ein Tumor, der ins Hirn eindrang, nußförmig auf der Sella turcica saß und nur teilweise mit der Hypophyse zusammenhing. Mikroskopisch besaß der Tumor eine, von der Pia beigestellte Kapsel und bestand aus vielgestaltigen Plattenepithelzügen, die in einem teilweise myxomatösen Bindegewebe lagen. Das mikroskopische Bild ähnelt so sehr einem Adamantinom respektive Cylindrom, daß Onanoff auf die Tafeln in der Adamantinomarbeit von Malassez verweist. Onanoff leitet den als Epitheliom bezeichneten Tumor vom Vorderlappen der Hypophyse ab, von wo aus er längs des Stieles aufs

Tuber cinereum übergriff, sich daselbst mit dem größten Teile ausbreitend. Daß aber die Hypophyse einen so adamantinomähnlichen Tumor produzieren könne, rühre davon her, daß sie, ähnlich wie die paradentören Keime, ectodermaler Herkunft sei.

Es ist sicher, daß es sich hier um ein solides Plattenepithelkarzinom des Hypophysenganges handelt, das infundibulor zur Entwicklung kam, während Onanoff seinen Ursprung ins Vorderlappengewebe der Hypophyse verlegt und den Tumor genau so wie Ingermann vor und Saxer nach ihm vom Drüsengewebe der Hypophyse ableitet.

4. Walker: $9^1/_2$jähriges Mädchen, dem Alter entsprechend groß, mager, intelligent. Beiderseits Stauungspapille. Plötzlicher Exitus. Im interpeduneulären Raum der Hirnbasis sitzt ein Tumor, der die Crura cerebri nach hinten, das Chiasma nach vorne verdrängt. Sein vorderer Anteil entspricht dem Infundibulum, ist solid, infolge von Kalkeinlagerungen sehr hart und ragt mit einem kirschgroßen Knoten in die dritte Kammer hinein. Der hintere, größere Tumoranteil ragt an der Basis als zartwandige, walnußgroße Cyste hervor, mit der eine kleinere kommuniziert, die im dritten Ventrikel liegt. Was den histologischen Befund betrifft, so gleicht derselbe so sehr unseren Fällen (insbesondere dem Falle 3), daß man unsere Fig. 12, 24 und 25 dazu verwenden könnte, um diesen Fall zu illustrieren. Herr Dr. Walker war so freundlich, mir einige histologische Schnitte zur Ansicht zu überlassen. In denselben kehren die adamantinomähnlichen Partien wieder, das Absterben und Verkalken der Epithelzellen und deren Einheilung in schwieliges Bindegewebe, endlich Metaplasie des letzteren zu typischem Knochengewebe, welches noch vielfach die nekrotischen Epithelmassen einschließt. Die Cystenwand war hauptsächlich mit abgestorbenen Epithelmassen bedeckt. Die Anwesenheit des Knochengewebes hatte Walker veranlaßt, die Diagnose Osteom zu stellen.

Nach unseren Untersuchungsergebnissen handelt es sich um eine infundibulare, teils solide, teils cystische Hypophysenganggeschwulst.

V. Trophische Störungen bei Hypophysentumoren.

Daß Hypophysengeschwülste mit trophischen Störungen einhergehen können, ist bekannt. Unter diesen Störungen ist die Adipositas eine der auffälligsten, zugleich aber auch diejenige, bei deren Beurteilung die größte Vorsicht am Platze ist. Es kann zunächst die Fettsucht, die doch ein häufiges Vorkommnis darstellt, nur zufällig bei einem, mit einem Hypophysentumor behafteten Individuum vorgefunden werden und ihren Grund in einer vererbten Anlage, einer Stoffwechselanomalie, einer Überernährung etc. haben. Es wäre darum eigentlich bei der Annahme eines kausalen Zusammenhanges der Adipositas mit dem Hirntumor zu verlangen, daß erstere

zugleich mit letzterem auftrete. Wer kann aber die Gegenwart einer solchen Neubildung stets mit Sicherheit erkennen, von der wir doch wissen, daß sie lange Zeit symptomlos getragen und manchmal sogar ganz zufällig bei der Sektion gefunden wird, ohne daß sie sich klinisch verraten hätte.

Aber angenommen selbst, es steht fest, die Adipositas habe sich erst zugleich mit den anderen Erscheinungen von Seite der Neubildung eingestellt, so ist auch dann noch Vorsicht am Platze. Sollte die bei Hypophysentumoren oft vorhandene Trägheit, Schlafsucht, Amaurose, die alle eine Einschränkung der Körperbewegung mit sich bringen, ohne jeglichen Einfluß auf den Fettansatz bleiben?

Andrerseits wieder kann eine bei der Obduktion konstatierte Abwesenheit jeder Fettsucht oder selbst ein vorhandener Marasmus für die Beurteilung des Falles nicht immer maßgebend sein, da ein langdauerndes Krankenlager, oder irgend eine komplizierende Affektion, wie Lungen- und Darmtuberkulose oder unstillbare Diarrhöen und Appetitlosigkeit eine vorhandene Adipositas aufheben können. Darum kann in solchen Fällen das Sektionsprotokoll ohne Anamnese nicht ausschlaggebend sein. So sehen wir in unserem zweiten Falle, daß die bei der Obduktion erhobene Fettleibigkeit, nach einer älteren, photographischen Aufnahme zu urteilen, nur eine schwache Vorstellung der früheren Verhältnisse gestattete, obwohl das kurze, terminale Krankenlager nur in geringem Ausmaße sich geltend gemacht haben kann.

Trotz all dieser Schwierigkeiten gelang es Fröhlich auf Grund von Literaturangaben und eines eigenen, allerdings bloß klinisch untersuchten Falles die relativ häufige Kombination eines Hypophysentumors mit Fettsucht zu erweisen. Fröhlich führt aus, daß es Fälle gibt, in denen Symptome eines Tumors (oder raumbeschränkenden Prozesses überhaupt) in der Hypophysisgegend bestehen, und trotzdem sich keine Spur von Akromegalie nachweisen läßt; stellen sich in solchen Fällen trophische Störungen, namentlich Fettleibigkeit ein, so deute das darauf hin, daß die Neubildung in der Hypophyse selbst ihren Ausgangspunkt habe. Diese trophische Störung sei bedingt »durch Veränderung der Hypophyse« und somit in eine Linie

zu stellen mit anderen, bei Erkrankungen des Hirnanhanges sowie der übrigen sogenannten Blutdrüsen beobachteten trophischen Anomalien. Wie wir uns diese Veränderung der Hypophyse vorzustellen haben, ob als Hypo- oder Hyperfunktion oder Alienation, ist nicht deutlich gesagt.

Wir stimmen mit Fröhlich in Bezug auf das Tatsächliche des häufigen Vorkommens von Fettsucht bei Hypophysentumoren überein, doch scheint uns seine Deutung, wonach eine Veränderung der Hypophyse in ihrer Eigenschaft als Blutdrüse für die Adipositas verantwortlich zu machen sei, nicht stichhältig. Wir glauben vielmehr die Ursache für dieselbe in der Beeinflussung, sei es Schädigung oder Reizung irgend einer an der Basis cerebri gelegenen Hirnpartie durch den Tumor suchen zu müssen.

Diese unsere Anschauung soll im folgenden an der Hand des von Fröhlich zusammengestellten Literaturmaterials, zu dem noch einige Fälle hinzuzuführen sein werden, ferner durch eigene Fälle begründet werden. Es wird unsere Aufgabe sein, zu zeigen, daß diejenigen Fälle von Tumor hypophyseos, die mit Adipositas einhergehen, solche sind, wo die Geschwulst aus der Sella herauswuchert und auf die Hirnbasis übergreift oder beträchtlich drückt oder aber wo der Tumor überhaupt gar nicht in der Sella entstanden und nicht aus der Hypophyse hervorgegangen ist, sondern sich im Infundibulum oder seiner Umgebung entwickelte und die Hypophyse unverändert ließ.

Wohl wölbt jeder intrasellare Hypophysentumor das Diaphragma sellae mehr oder weniger in die Höhe. Wir können uns jedoch damit nicht begnügen und werden zu zeigen haben, daß die hier in Betracht kommenden Geschwülste ganz beträchtlich aus der Sella herauswuchern und nicht bloß ihre Decke etwas vorwölben.

Für diese Beweisführung können nur Fälle verwertet werden, von denen ein Obduktionsbefund vorliegt. Solche Fälle führt Fröhlich an. Es sind das die von Mohr, v. Hippel, Gläser, Boyces und Beadles, Pechkranz (Stewart, Walton und Cheney). Wir möchten noch die Fälle von Eisenlohr, Rath (2 Fälle), Ingermann, Cestan und Halberstadt, Babinski,

Selke, Strümpell, Zak (2 Fälle), Burr, Carthy und unsere eigenen hinzufügen.

Mohr: 57jährige Frau. Seit sechs Jahren cerebrale Symptome und Abnahme des Sehvermögens. Seit einigen Jahren auffallend fettleibig geworden. Sektion. Leichnam ungemein fettleibig. In der Bauchhöhle ungewöhnliche Fettentwicklung. Herz stark verfettet. Die Hypophyse zu einem Tumor entartet, der die Sella zu einer $^5/_4$ Zoll großen Höhle usuriert. Über der Sella liegt ein gänseeigroßer Tumoranteil, der in die Hirnbasis eine $3^1/_2 : 2^1/_2 : 1^1/_2$ Zoll große Grube gräbt und mehr auf die linke Hirnhälfte drückt. Betroffen sind insbesondere die Hirnschenkel und Sehnervenwurzeln. Das Chiasma auffallend breit, nach links verzogen und erweicht. Die Seitenventrikel enorm ausgedehnt.

v. Hippel: 28jährige kinderlose Witwe. Seit zwei Jahren Krankheitserscheinungen. Keine Akromegalie. Sektion. Unterhautzellgewebe sehr fettreich, im Mesenterium massige Fettanhäufungen. Tumor der Hypophyse aus zwei Teilen bestehend. Der eine in der enorm dilatierten Sella sitzend $2 : 2^1/_2$ *cm* groß. Durch den verdickten Stiel hängt dieser Teil mit einem zweiten an der Hirnbasis zusammen, der 3 : 2 : 5 *cm* groß ist, von unten in den dritten Ventrikel hineinwächst, mit den Sehhügeln verwachsen ist und durchs Foramen Monroi pilzförmig in die Seitenventrikel einwuchert. Die Nervi optici zu platten Strängen komprimiert. Mikroskopisch: Zell- und gefäßreiches Adenom. Auch der verdickte Stiel erweist sich als tumorhältig. In der Peripherie des intrasellaren Tumoranteiles finden sich Reste des Vorder- und Hinterlappens der Hypophyse.

Gläser. 48jährige sehr fettleibige Frau. Seit vier bis fünf Wochen erschöpfende Durchfälle. Stirbt plötzlich. Sektion. Dysenterische Dickdarmgeschwüre. Chronischer Hydrocephalus. Sarkomatöser Tumor der Hypophyse. Derselbe höhlt den Türkensattel aus und verdrängt oder umwächst die Karotis, den Sinus cervernosus, den Oculomotorius und Trochlearis. Nach oben hin komprimiert er das Chiasma, die Sehnerven und Troctus olfactorii, prominiert in den dritten Ventrikel, hebt sogar noch den Balken stark in die Höhe und drängt die vorderen Enden der großen Ganglien stark auseinander.

Boyces und Beadles. Fünf ihrer Fälle haben wir bereits im Literaturverzeichnis über Hypophysenganggeschwülste aufgezählt. Die dort unter 1, 2 und 4 genannten Fälle zieht Fröhlich zur Beweisführung heran. Im ersten fand sich bei einer wohlgenährten Frau die Hypophyse in eine Cyste umgewandelt. Nähere Angaben finden sich nicht. Im zweiten lag bei einer ebenfalls wohlgenährten Frau auf der Sella eine walnußgroße Cyste, die seitlich die Schläfelappen berührte, hinten bis zum Pons reichte und vorne auf den Opticus drückte. Die Hypophyse war nicht zu finden. Es scheint sich nach alledem um eine, an der Hirnbasis sitzende, infundibulare Geschwulst zu handeln. Im vierten Falle fand sich bei einem fettsüchtigen 62jährigen Manne an der Hirnbasis, innerhalb des Circulus arteriorus (also wieder infundibular entstanden), eine taubeneigroße Cyste, die mit der Hypophyse in Verbindung

stand, und als Atherom, Dermoid oder Cancroid angesprochen wird. Wir haben schon oben erwähnt, daß diese Fälle möglicherweise zu den Hypophysenganggeschwulsten gehören.

Pechkranz sah bei einem 17jährigen Uhrmacher, bei dem seit $2^1/_2$ Jahren Erscheinungen eines Hirntumors bestanden, auch den Panniculus adiposus sehr stark entwickelt und an Myxödem erinnernde Hautveränderungen an Händen, Füßen und Gesicht. Bei der Sektion fand sich das Knochensystem außerordentlich dem weiblichen Typus genähert, Haut außer am Capillitium haarlos, Mammae beträchtlich entwickelt, Penis wie bei einem 5jährigen Knaben, Hoden sehr klein. In der nichtusurierten Sella saß ein Rundzellensarkom, das aus dem Stroma der Hypophyse hervorgegangen war, Hypophyse, Infundibulum, Tuber cinereum und Corpora candicantia zum Schwund brachte, mit einem kleinkindsfaustgroßen Lappen einen Teil der Gyri recti frontales und mit je einem pflaumengroßen Anteil den rechten Schläfelappen, respektive den Pons bedeckte. Der intracranielle Tumoranteil wölbt sich tief in den dritten Ventrikel hinein, der intrasellare erstreckt sich in die rechte Augenhöhle. Der Tumor ist von einer, der Dura angehörenden Bindegewebskapsel umgeben, die stellenweise vom Tumor durchwuchert wird. Der Tumor greift nicht aufs Gehirn über, wohl aber sind die Pedunculi cerebri, Chiasma und Nervi optici abgeplattet und atrophisch und die Hirnbasis im Bereiche des Tumors in großer Ausdehnung erweicht.

Was den Fall Stewart betrifft, den Fröhlich mit zur Beweisführung verwertet, so liegt zwar von demselben ein Obduktionsbefund vor, aber von einer bestehenden Adipositas ist weder im klinischen noch im anatomischen Befunde die Rede. Es bestanden bloß myxödemähnliche Erscheinungen. Wir müssen demzufolge diesen Fall ausscheiden.

Auch in dem von Fröhlich angeführten Falle von Walton, Cheney und Mallory bestand keine Adipositas. Es handelte sich bloß um ein großes, sehr kräftig gebautes Individuum, bei dessen Sektion sich ein Hypophysentumor fand. Der Fall gehört somit ebenfalls nicht hieher.

Zu der bisher bekannten Kasuistik möchten wir noch folgende, in der Literatur vorgefundene Fälle hinzufügen.

Eisenlohr: 23jährige Dienstmagd von robuster Konstitution. Gestorben ohne Hirnsymptome. Sektion. Reichlich entwickeltes Fettpolster. An der Stelle der Hypophyse ein »stark über die Sella turcica prominierender Tumor«. Chiasma von unten flachgedrückt. Histologisch ist der Tumor aus Zellen aufgebaut, die denen im normalen Vorderlappen der Hypophyse gleichen.

Bei Rath finden sich zwei verwertbare Fälle: 1. 63jähriger Getreidehändler. Vor einem Jahre die ersten Krankheitssymptome, welche bei dem 217 Pfund schweren Manne an Herzverfettung denken ließen. In der Folge stellten sich typische Erscheinungen eines Hirntumors ein und Erblindung, ferner Polydipsie und Polyurie. Zugleich verlor Patient 57 Pfund an Gewicht, so daß er bei der Sektion als abgemagert geschildert wird. Es fand sich ein Spindelzellensarkom der Hypophyse, dessen intrasellarer, kleinkirschgroßer Anteil die

Sella usurierte, die linke Karotis umwuchs und in die Keilbeinhöhle hineinwucherte. Die zwetschkengroße Hauptmasse des Tumors liegt außerhalb der Dura, drängt das Chiasma und die Troctus optici nach vorne, letztere zum Teile substituierend und ragt zwischen den Streifenhügeln in die dritte Kammer hinein. Aus dem sonstigen Befunde seien nur die subpleuralen Fetttraubchen an den unteren Rändern beider Lungen erwähnt.

Wenn es nun in diesem Falle so aussieht, wie wenn ein fettleibiger Mann infolge eines Hypophysentumors ganz abgemagert wäre, so ist doch im Zusammenhang mit den anderen Fällen daran zu denken, daß die Adipositas schon zum Krankheitsbilde gehörte und im Laufe eines Jahres, ähnlich wie in unserem Fall 2, sich zurückbildete.

2. Bei einem 64jährigen Gelehrten traten vor 13 Jahren Erscheinungen einer bitemporalen Hemianopsie auf. Dieselbe blieb fast bis ans Lebensende stationär. Kopfschmerzen fast gar keine. Dagegen enorme Pulsverlangsamung schon vom frühen Stadium der Erkrankung an vorhanden. Erst zum Schlusse Schlafsucht und geistige Müdigkeit. Im Gegensatz zu diesen sehr geringfügigen Erscheinungen fand sich bei der Sektion ein ungewöhnlich großes, sehr gefäßreiches Rundzellensarkom der Hypophyse vor. Der intrasellare Teil war walnußgroß, usurierte die Sella und setzte sich nach oben in einen kleinapfelgroßen Lappen fort, der die Gegend vom Chiasma bis zum Pons einnahm und das Chiasma und die Tractus optici fast ganz zerstörte. Ein kleinkindsfaustgroßer Geschwulstteil ragt pilzförmig mit glatter Oberfläche hinten in den rechten Seitenventrikel hinein. Es bestand starker Hydrocephalus internus. Das Fettgewebe am Körper reichlich entwickelt. Hochgradige Fettbewachsung und Fettdurchwachsung des Herzmuskels.

Ein genau beschriebener Fall findet sich bei Ingermann. 35jährige Frau. Geringe Beschwerden seit einem Jahre. Rascherer Verfall erst seit vier Wochen. Exitus in einem epileptiformen Anfalle. Sektion: »Kolossaler Panniculus.« Außer in der Subcutis große Fettmassen am Peritoneum und Pericard. Der Hypophysentumor ist zweiteilig. Der eine Teil sitzt in der Sella, wölbt sich hier vor und steht mit dem zweiten intracraniellen in Verbindung, der $7^1/_2 : 6 : 3$ *cm* groß ist, zwischen Pons und Chiasma liegt, links den Schläfenlappen und den Hirnschenkel verdrängt und hinten auf das Gehirn übergreift. Histologische Diagnose: Sarkom.

Cestan und Halberstadt: 60jähriger Mann ohne Erscheinungen von Akromegalie. Ziemlich ausgeprägte Adipositas. Ist Potator. Seit längerer Zeit Gedächtnisschwäche, Kopfschmerzen, Schlafsucht. Anatomisch fand sich ein Adeno-Karzinom der Hypophyse, welches mit einem intracraniellen Anteil an der Hirnbasis lag, und zwar hinter dem Chiasma und den Boden des dritten Ventrikels nach oben verdrängend. Es wäre nur zu berücksichtigen, ob nicht die lange Zeit bestandene Schlafsucht und das Potatorium mit zur Adipositas beitrugen.

Babinski entwirft das klinische Bild von dem von Onanoff anatomisch untersuchten und oben bei der Literatur der Hypophysenganggeschwülste referierten Falle. 17jähriges Mädchen, von normaler Intelligenz, leidet seit langem an

epileptiformen Anfällen und Gedächtnisschwäche. Sie ist auffallend fettleibig und hat ein infantiles Genitale. Keine Akromegalie. Anatomisch fand sich ein Hypophysengangkarzinom, welches an der Hirnbasis saß, das Tuber cinereum einnahm, ins Gehirn eindrang und nur teilweise mit der Hypophyse zusammenhing.

Den Fall Selke haben wir bei den Hypophysenganggeschwülsten genauer referiert (s. o.). Hier nur soviel, daß die 42jährige Frau nach achtmonatlicher Krankheit starb und noch einen ziemlich reichlichen Fettpolster aufwies. Bei der Sektion fand sich eine uniloculär-cystische, papilläre Plattenepithelgeschwulst des Hypophysenganges, welche an der Hirnbasis, im oberen Teil des Infundibulum, zur Entwicklung gelangte und in den dritten und die Seitenventrikel einbrach. Die Hypophyse war intakt.

Strümpell hat einen klinisch sehr genau beobachteten Fall von Akromegalie publiziert, bei dem sich außer einem Diabetes eine ungewöhnlich starke Entwicklung des Panniculus adiposus fand. Anatomisch wurde ein zweiteiliger Hypophysentumor konstatiert. Der eine walnußgroße Teil saß in der Sella und war durch einen dicken, ebenfalls aus Tumormasse bestehenden Strang mit dem zweiten Teile verbunden, der an der Hirnbasis lag, $2:2^1/_2$ *cm* groß war und die Hirnbasis bis zu den Ventrikeln hinaufdrängte, ohne auf die Hirnsubstanz selbst überzugreifen. Der rechte Tractus opticus ist in die Geschwulstmasse aufgegangen. Histologisch wird der Tumor als Angiosarkom bezeichnet.

Zak. 1. 52jährige Frau, seit 19 Jahren zunehmende Adipositas. Seit sechs Jahren blind. Diabetes insipidus. Sektion. Körper mittelgroß. Unterhautfettgewebe enorm entwickelt. Netz sehr fettreich. Körpermuskulatur und Herzfleisch fettdurchwachsen. Hypophyse in einen Tumor verwandelt. Dessen extrasellaler Teil ist locker mit dem Boden des dritten Ventrikels verklebt, reicht vorn fast bis zu den Tractus olfactorii, rückwärts bis zur Teilungsstelle der Arteria basilaris und ist seitlich vom Circulus arteriosus begrenzt. Die Nervi optici plattgedrückt, grau.

2. 46jähriger Mann, Abnahme des Sehvermögens, Kopfschmerzen. Panniculus adiposus sehr reichlich entwickelt. Sektion. Knochenbau grazil, Becken von ausgesprochen weiblichen Formen. Bartwuchs spärlich. Mons veneris sehr fettreich, spärlich behaart. Hypospadie. Aus der Dura des Planum sphenoidale und der Sella geht ein $3^1/_2$ *cm* großes, hartes, histologisch typisch gebautes, kalkreiches Endotheliom hervor. Der Tumor erzeugt an der Hirnbasis im Bereiche der Stirnlappen und der Großhirnstiele eine Grube und wölbt den Boden der dritten Kammer nach innen vor. Das plattgedrückte Chiasma liegt an der vorderen Zirkumferenz des Tumors. Die Geschwulst greift nirgends auf die Umgebung über. Hinter ihr liegt die makro- und mikroskopisch vollkommen intakte Hypophyse, zu der das in die Länge gezogene Infundibulum an der hinteren Tumorfläche hinzieht.

Fassen wir jetzt die Literatur über die Adiposis dolorosa ins Auge. In seinem Sammelreferate gibt Artur Weiß an, daß unter den bisher beobachteten 27 Fällen vier zur Obduktion

[illegible] Hypophysentumor [illegible] Wenn wir somit auch nicht [illegible] daß die Adiposis dolorosa [illegible] typische [illegible] Hypophysentumor bedingt ist, so muß es [illegible] auffallen, daß der im Falle Burr vorgefundene Hypophysentumor auf die Hirnbasis übergriff.

Es handelt sich um eine [illegible]jährige Frau, bei der einige Jahre ante exitum sich ein ungewöhnlicher Fettansatz bemerkbar zu machen begann. Zuletzt wog die Patientin [illegible] Pfund. Neben dem Bilde einer allgemeinen Adipositas fanden sich große, pendelnde, herabhängende Fettmassen auf den Oberarmen. In den Fettmassen bestanden »Paralgesien.« Keine Akromegalie. Bei der Sektion fand sich ein walnußgroßer Tumor in der Hypophyse (angeblich Gliom), der auch das Chiasma einnahm und in die Hirnventrikel eindrang.

Bevor wir zur Besprechung unserer eigenen Fälle übergehen, seien noch zwei neuere Fälle erwähnt, von denen aber keine Obduktion vorliegt. Der eine ist der Fall Fuchs. 30jähriger Mann, seit vier Jahren Kopfschmerzen, Erbrechen und Gewichtszunahme um 14 *kg*, Durstanfälle, zuletzt Abnahme des Sehvermögens (bitemporale Hemianopsie). Keine Akromegalie. Starke, bis zu drei Querfinger dicke Fettschwarte am Nacken, Mammae, Unterbauch, Hüfte, Oberschenkel und Genitalgegend. Die Sella turcica im Röntgenbilde zwei- bis dreimal so groß als normal. Nach der Form der Sattelusur ist uns ein Übergreifen oder Druck der Neubildung auf die Hirnbasis sehr wahrscheinlich. Darüber soll unten ausführlicher gesprochen werden.

Einen sehr interessanten Fall teilt ferner Madelung mit. Ein 6jähriges Mädchen von normaler geistiger Entwicklung und Körperernährung erlitt einen Schuß in den Kopf. Nach fünf Monaten wird an dem Kinde ein geistig auffallendes Verhalten beobachtet, es ist ruhig, teilnahmslos, schlafsüchtig und müde. Unvollständige Lähmung der rechten Unterschenkelmuskulatur. Allmählich zunehmende Adipositas. Nach drei Jahren Körpergröße dem Alter entsprechend, das Gewicht 42 Kilogramm, also das doppelte vom normalen. Es besteht eine Adipositas generalis. Nach der Röntgenaufnahme, der Einschußstelle und dem im Röntgenbilde durch Bleisplitter bezeichneten Schußkanal sitzt die Kugel in der Gegend der Hypophyse, etwas links von der Medianebene. Nach dem ganzen Sachverhalte ist es »kaum denkbar, daß bei dieser Wanderung der Kugel

[1] Mc Carthy (Contributions from the William Pepper Laboratory of Clinical Medicine. Nr. 4, 1904) erwähnte in einem anderen Zusammenhange außer diesem auch noch einen anderen, von Dercum publizierten Fall von einem 30jährigen Mann, der seit 15 Jahren an Adiposis dolorosa litt und bei dessen Sektion ein Adenokarzinom der Hypophyse gefunden wurde. Leider gibt er weder eine Beschreibung des Tumors noch die Quelle der Dercumschen Arbeit an.

die Hypophyse oder ihre Verbindung mit dem Gehirn nicht hat geschädigt werden können, sicher ist die nächste Umgebung verändert«.

Aus diesem Zitate ersehen wir, daß hier höchstwahrscheinlich die Gegend des Infundibulum in Betracht kommt. Offenbar ist einer daselbst befindlichen Läsion oder Narbe jene Rolle zuzuschreiben, welche in den anderen Fällen einer Geschwulst zufällt.

Unter unseren sieben eigenen Fällen von Hypophysenganggeschwülsten befindet sich nur einer, bei dem eine längere Krankheitsbeobachtung vorliegt (Fall 2). Wir können uns bezüglich dieses Falles kurz fassen. Es bestand eine zweifellos im Zusammenhang mit den anderen Krankheitssymptomen entstandene hochgradige Adipositas, die zuletzt zum großen Teile zurückgegangen war. Bei der Sektion fand sich ein Plattenepithelkarzinom des Hypophysenganges, das sich an der Hirnbasis, hoch im Infundibulum entwickelte und die dritte Kammer stark nach oben verdrängte. Die Hypophyse lag unversehrt in der Sella und war histologisch intakt. Einen schlagenderen Beweis dafür, daß die Blutdrüsenfunktion der Hypophyse in diesen Fällen mit der Adipositas nichts zu tun habe, kann es wohl nicht geben, als es dieser und der gleich situierte Tumor von Selke ist.

Wir hatten noch Gelegenheit zwei maligne Adenome der Hypophyse zu untersuchen, die eine weitere Stütze unserer Annahme bilden.

Fall 1. Museal Nr. 758 vom 12. April 1825.

Barbara Martisch, 54jährige Schullehrerswitwe. Aus den vorgefundenen klinischen Angaben ist zu entnehmen, daß Patientin an Kongestionen gegen den Kopf litt und über Abnahme des Sehvermögens klagte, die zum Schluß in Amaurose übergegangen ist. Sie litt auch an einem Nabelbruch und ging zu Grunde unter Erscheinungen der Brucheinklemmung.

»Körper groß, stark gebaut, ungemein fett, besonders am Rumpfe. Das Gesicht aufgedunsen. Die Brust durch eine bei $3^1/_2$ Zoll hohe Fettschichte stark hervorragend, ihre Drüse größtenteils verschwunden und sehr hart.« Bauchdecken über 2 Zoll dick von Fett. Die Scham wenig behaart. In Pleura, Pericard und Peritoneum seröshämorrhagische Flüssigkeit. Das

Peritoneum »mit einer bräunlichen, falschen Haut überzogen«. Das Gekröse ungemein fett. Genitale normal.

(Der im folgenden zu beschreibende Hypophysentumor, wie auch die Schädelusuren sind schon in der alten Arbeit von Josef Engel als achte Beobachtung angeführt und in Fig. III *a*, *b*, *c*, Tafel I abgebildet.)

Schädelgewölbe dünn, mit durchsichtigen Gruben. Die Hirnventrikel erweitert und mit klarem Serum strotzend gefüllt.

An Stelle der Hypophyse liegt in der sehr stark erweiterten Sella ein weicher, $3^1/_2$ bis 4 *cm* großer, plattrunder Tumor, mit höckeriger, von der Periostauskleidung des Sattels überzogener Oberfläche. Der Tumor tritt mit einem $3^1/_2$ *cm* dicken Anteil aus der Sella heraus und erleidet auf diesem Wege von der Dura der Schädelbasis eine seichte zirkuläre Einschnürung. Nach oben hin geht der Tumor in den weit größeren intracraniellen Anteil über. Derselbe ist 7 *cm* lang und 4 bis $5^1/_2$ *cm* breit. Seine »Form ist erdäpfelartig, nämlich höckerig«, seine Konsistenz noch jetzt (nach bald 80 jährigem Liegen in Alkohol) ungemein weich. Hinten überragt er den Pons und komprimiert ihn, drängt seitlich die Schläfenlappen auseinander und wächst vorn mit einem $5^1/_2$ *cm* breiten Anteil ins Stirnhirn hinein. Nach oben hin drängt er die Hirnstiele auseinander, wächst mit einem 4 *cm* breiten Anteil in die dritte Kammer ein, dabei die Seh- und namentlich die Streifenhügel komprimierend und auseinander drängend. Da am Präparat der vor dem Tumor liegende Hirnanteil wegpräpariert ist, läßt sich über dem Circulus arteriosus und das Chiasma nichts mehr sagen. Im Protokoll heißt es: »Die Sehnerven zusammengedrückt, grau und sehr geschwunden.«

Die Usuren am Schädel werden weiter unten besprochen.

Mikroskopisch besteht der Tumor aus kleinen, polygonalen Zellen mit relativ gut entwickeltem, granuliertem Protoplasma und einem kleinen runden Kern. Das Stroma ist sehr spärlich, dagegen gibt es sehr zahlreiche Gefäße, von denen die großen sehr dünne, die kleinen oft dicke, hyaline Wände besitzen. Am Querschnitt sieht man um letztere herum die Tumorzellen längliche Formen annehmen und einen radiären Kranz bilden. Der übrige zwischen den Gefäßen liegende Raum ist von polygonalen, leicht ausfallenden Tumorzellen erfüllt. Die Bindegewebskapsel der Neubildung ist stellenweise unversehrt, stellenweise von Tumorzellen durchwuchert, so daß diese einmal mit Hirngewebe, einmal

mit Knochengewebe in direkte Berührung kommen. Ganz typisch gebaute Reste des alten Hypophysenvorderlappens finden sich an der unteren Peripherie des intrasellaren Tumoranteiles.

Nach diesem histologischen Befunde diagnostizieren wir ein malignes Adenom der Hypophyse, doch werden solche Fälle selbst heute noch oft als Sarkom, Angiasarkom oder wegen des radiären Zellkranzes um die Gefäße als Peritheliom oder Endotheliom diagnostiziert. Es ist das Verdienst Bendas auf diesen Irrtum aufmerksam gemacht zu haben und die epitheliale Natur dieser Geschwülste mittels einer eigenen Granulafärbung erwiesen zu haben. Nachdem dieser Beweis nun einmal erbracht ist, müssen wir diese etwas umständliche Färbungsmethode nicht mehr in jedem Falle anwenden, da die in Rede stehenden Geschwülste auch sonst ein durchaus charakteristisches Aussehen darbieten.

Wir haben es somit in diesem Falle mit einer hochgradigen Adipositas zu tun, bei der ein malignes, das Gehirn hochgradig komprimierendes Hypophysenadanom nachgewiesen wurde. Ob eine Akromegalie vorlag, können wir nach dem Sektionsprotokolle nicht entscheiden.

Fall II. Museal Nr. 1856 vom 10. September 1838.

Braunauer Magdalena, 20jährige Taglöhnerin. Klinische Diagnose: Nervenfieber.

(Der Fall wird von Jos. Engel als neunte Beobachtung angeführt und in Fig. IV, Tafel 2 abgebildet.)

Körper groß, stark gebaut, wohlgenährt, sehr fett. Mammae groß, derb. »Schilddrüse klein, blaß derb. Die Leber sehr voluminös.« Milz größer. Im Darm typische typhöse Geschwüre. Ovarien turgeszierend, derb, mit zahlreichen Graaf'schen Follikeln. »Der Uterus auffallend klein, schlaff, in den Wandungen häutig.«

»Das Schädelgewölbe verschoben oval.« Dura gespannt. Innere Hirnhäute zart. Hirnwindungen plattgedrückt. Seitenventrikel sehr ausgedehnt.

Die Hypophyse ist in einen Tumor umgewandelt, dessen untere kleinere Hälfte in der erweiterten Sella, dessen obere größere Hälfte an der Hirnbasis liegt. Beide sind durch den stark verdichteten Stiel verbunden. Der intrasellare Teil ist 3·5 : 3 : 1·8 *cm* groß, gelappt, von Dura überzogen, graurötlich und zerfließend weich. Das Infundibulum war zu einem sehr voluminösen Tumor verwandelt, der mit einem walnußgroßen, zerfließend weichen, blaßblaurötlichen Fortsatz an Stelle des

Aditus ad Infundibulum kugelig in die dritte Kammer hineinragt. Das Chiasma vom Tumor nach vorne und oben verdrängt und nach rechts so sehr verzerrt, daß die Abgangsstelle des linken Opticus in die Medianebene fällt.

Schädel nicht aufgehoben.

Der mikroskopische Befund gleicht im wesentlichen dem vorangehenden Falle, nur sind die Tumorzellen etwas größer, mit lichteren Kernen und den eosinophilen Hypophysiszellen sehr ähnlich. Die radiäre Stellung der Tumorzellen um die Gefäße ist auch hier zu sehen, aber viel weniger gut. Die Infiltration der duralen Kapsel durch den Tumor und Reste des alten Vorderlappengewebes der Hypophyse sind auch hier zu finden. Diagnose: Malignes Adenom.

Wir haben somit auch hier einen Fall von Adipositas mit einem typisch gebauten, malignen Adenom der Hypophyse, das einen intrasellaren und einen intracraniellen Teil aufweist und einen, beide verbindenden, durch Tumoreinlagerungen verdickten Stiel.[1]

Zu dieser Wachstumsart der Hypophysengeschwülste wäre folgendes zu bemerken. Wie schon oben einmal erwähnt, behauptet Zander, die topographischen Verhältnisse der Hypophyse und des Chiasmas brächten es mit sich, daß ein Hypophysentumor bei eventuellem Hervorwuchern aus der Sella direkt unter, oder sogar vor dem Chiasma an die Hirnbasis herantreten müsse. Diese Behauptung fanden wir in unserem Falle 4 vollauf bestätigt. Nun wird aber allgemein angenommen, das Emporwachsen der Hypophysentumoren geschähe hinter dem Chiasma, und diesen Wachstumsmodus finden wir in zahlreichen Hypophysentumoren der Literatur, die mit Adipositas einhergehen und im zweiten oben von uns beschriebenen Falle wieder.

Wir sehen also, daß beide Möglichkeiten vorliegen. Diese sehr auffallende Verschiedenheit beruht darauf, daß einmal der Hypophysentumor in seinem Wachstum nach oben den Hypophysenstiel sozusagen als Leitbahn benützt und somit nach

[1] Über einen mir inzwischen wieder vorgekommenen Fall von Adipositas bei vorhandenem, extrasellarem Adenokarzinom der Hypophyse gedenke ich selbständig zu berichten.

hinten oben in den Circulus arteriosus hinein und hinter dem Chiasma emporwächst. Mancher von den so gelegenen Tumoren dürfte wohl auch primär im Infundibulum entstanden und sekundär in die Sella hineingewachsen sein. Ein andermal berücksichtigt der Tumor diese praeexistierende Bahn nicht, wächst senkrecht nach oben, wobei er entweder auf das Chiasma stößt oder sogar vor ihm vorbei an die Hirnbasis gelangt.

Aber selbst innerhalb dieser zweier Möglichkeiten kommen individuelle Schwankungen vor. Die in Bezug auf ihre Wachstumsrichtung variierenden Geschwülste dürften aber in Bezug auf die Art der Schädigung der Hirnbasis in den einzelnen Fällen verschiedene Effekte erzielen und vielleicht könnte das als Grund dafür angenommen werden, warum die Adipositas beim Übergreifen der Hypophysengeschwülste aufs Gehirn nicht immer vorhanden sein muß (s. u.). Auf welche Hirnpartie des in Betracht kommenden Gebietes es aber dabei ankommt, sind wir außer stande zu sagen.

Was das Verhalten der Hypophyse in den in Rede stehenden Fällen von Adipositas betrifft, so ist dieselbe einmal vom Tumor vollständig oder zum größten Teile zerstört, ein andermal wieder makro- und mikroskopisch intakt. Es scheint somit auf das Verhalten der Hypophyse bei Zustandekommen der Adipositas gar nicht anzukommen.

Auch die Natur der Neubildung ist hiebei gleichgültig. Zumeist geht der Tumor aus der Hypophyse hervor und wird als Adenom, Sarkom etc. bezeichnet. Ist doch diese Geschwulstform in der Hypophyse überhaupt die bei weitem häufigste. Doch kann auch ein Plattenepitheltumor des Infundibulum (Selke und unser Fall 2) oder sogar ein Duraendotheliom von gleicher Lokalisation (Zak) bei Adipositas vorgefunden werden.

Fröhlich gibt an, die Fettsucht komme in solchen Fällen von Hypophysentumor vor, die nicht mit Akromegalie einhergehen. Er berücksichtigt infolgedessen die gesamte Akromegalieliteratur nicht. Der Fall Strümpell erweist jedoch, daß ein Hypophysentumor auch bei Akromegalie von Fettsucht begleitet sein kann, insoferne er nur auf die Hirnbasis übergreift oder stark drückt. Es würde uns zu weit führen, wollten

wir die gesamte Literatur der Akromegalie auf Adipositas hin durchsuchen.

In den aus der Literatur angeführten und in unseren drei eigenen Fällen stoßen wir immer wieder auf folgende zwei Momente: Adipositas und Schädigung der Hirnbasis durch einen in seiner histologischen Struktur wechselnden Tumor, der sich in der Hypophyse oder ihrer Umgebung entwickelt. Wir sind somit berechtigt, diese zwei Momente in ein ursächliches Verhältnis zu einander zu bringen und die Adipositas als die Folge der lokalen Hirnschädigung aufzufassen. Doch wäre es irrig anzunehmen, daß in jedem Falle, in dem das betonte Verhältnis des Tumors zur Hirnbasis besteht, auch eine Adipositas auftreten muß. Wir finden im Gegegenteil in den Fällen 1 und 4 unserer Hypophysenganggeschwülste, die Angabe, der Körper sei mager, im Falle 3 und 5 sogar abgezehrt.

Und doch bestand auch hier eine bedeutende Schädigung der Hirnbasis. Allerdings wissen wir über den Krankheitsverlauf dieser Fälle nichts anzugeben und, wie wir gesehen haben, kann sich die Adipositas sub finem auch zurückbilden. Doch sind wir durch nichts berechtigt, letztere Möglichkeit für unsere Fälle in Anspruch zu nehmen.

Auch aus der Literatur ließen sich Fälle anführen, wo trotz Übergreifens eines Hypophysentumors auf die Hirnbasis sich keine Adipositas fand. Als ein Beispiel für viele diene der jüngst publizierte Fall von Cagnetto, in welchem sich bei einem schwer marastischen neunjährigen Mädchen ein Sarkom im Infundibulum entwickelte, in die Sella hineinwuchs, die Hypophyse stark komprimierte, nach oben aufs Gehirn übergriff und den dritten Ventrikel ausfüllte.

Es findet sich also bei Tumor der Hypophyse oder ihrer Umgebung und vorhandener Fettsucht eine Schädigung der Hirnbasis durch den Tumor, nicht aber umgekehrt bei jedem so gelegenen und die Hirnbasis schädigenden Tumor auch immer Adipositas.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so finden wir es im hohen Grade wahrscheinlich, daß die bei Hypophysentumoren

ohne und mit Akromegalie vorkommende Adipositas nicht auf eine fehlerhafte Blutdrüsenfunktion der Hypophyse, sondern darauf zurückzuführen ist, daß in solchen Fällen eine uns unbekannte Stelle der Hirnbasis durch den Tumor direkt beeinflußt (gereizt oder lädiert) wird. Unsere Annahme stützt sich darauf, daß in diesen Fällen die Hirnbasis zerstört oder stark komprimiert gefunden wurde, und zwar durch einen Tumor der entweder aus der Hypophyse oder ihrer Umgebung hervorgegangen war. Hiebei kommt es weder auf die Natur der Neubildung, noch auf das Verhalten der Hypophyse selbst an.

Den Druck, den Hypophysentumoren aufs Gehirn ausüben, macht Loeb für den Diabetes verantwortlich, den man bei Hypophysentumoren mit und ohne Akromegalie manchmal zu beobachten Gelegenheit hat. Er schließt daraus mit Rath, daß außer in der Rautengrube noch an einer anderen Stelle ein Diabeteszentrum existieren müsse. Bei der Verwandtschaft des Diabetes mellitus und insipidus kommen bei Hypophysentumoren beide Formen vor.

Vieles scheint für diese Annahme zu sprechen. So zeichnete sich der in die dritte Kammer eingewachsene Hypophysentumor von Cagnetto durch eine enorme Polydipsie aus, bei fehlender Akromegalie und Adipositas. Ferner sah Oppenheim bei einer gummösen Erkrankung der Leptomeningen in der Chiasmagegend Durst und Polyurie auftreten. Bei Strümpell bestand bei einem weit in die dritte Kammer eingewachsenen Hypophysentumor Akromegalie, Adipositas und Diabetes. Bei dem uns auf einen gleich beschaffenen Hypophysentumor verdächtigen Fall von Fuchs bestanden ebenfalls Durstanfälle. Endlich sah auch Rath in einem seiner aufs Gehirn drückenden Hypophysentumoren Polyurie und Polydipsie.

Bei einem im Coma diabeticum verstorbenen Manne fanden wir ein Colesteatom, welches von der basalen Fläche des linken Stirnlappens bis hoch hinauf in den linken Streifenhügel hineinreichte. Endlich habe ich in Gemeinschaft mit Dr. Götzl einen Fall publiziert, bei welchem vorübergehende Polyurie bestand und die Sektion einen adenokarzinomatösen Tumor feststellte, der von der Hirnbasis in die Vorderhörner der Seitenventrikel und in die dritte Kammer einwuchs, ohne daß der Ausgangspunkt der Neubildung klarzustellen gewesen wäre. Die Hypophyse war intakt.

Wie wir in dieser Veröffentlichung ausführten, ist aber diese Beziehung zwischen Diabetes und den so gelegenen Geschwülsten nichts weniger als sicher gestellt. Beachtenswert ist sie immerhin.

Es scheint für die Hypophysenganggeschwülste charakteristisch zu sein, daß sie nicht mit Akromegalie einhergehen. Sichere Angaben finden sich in unseren diesbezüglichen Protokollen über die Körpergröße. Nur im Falle 5 heißt es:

Körper ziemlich groß, in den Fällen 6 und 7 dagegen mittelgroß, im Falle 3 von angemessener Größe, in den Fällen 1 und 4 sogar klein. Auch im 2. Falle bestand eine geringe Wachstumshemmung.

Bemerkenswert ist, daß im Falle Bendas (2), den wir mit großer Wahrscheinlichkeit zu den Hypophysenganggeschwülsten rechnen, sogar Zwergwuchs bestand und ebenso sah Hutchinson bei einem Zwerg eine Atrophie der Hypophyse durch ein Fibrom des Hinterlappens bedingt (zitiert bei Benda).

Im Gegensatz zum Körperwachstum scheinen die Hypophysenganggeschwülste und ähnlich lokalisierte Tumoren in Bezug auf die Mitbeteiligung der Genitalsphäre mit der Akromegalie übereinzustimmen. In unserem Hypophysengangtumor 1 (20 jähriges weibliches Individuum) findet sich die Angabe: Inneres Genitale infantil, Schamberg unbehaart, Mammae unentwickelt. Auch war in diesem Falle die Aorta eng und die Schilddrüse »sehr klein«. Im Falle 2 tritt dieses Verhältnis infolge des geringeren Alters des Individuums (16 Jahre) weniger kraß hervor. Immerhin ist ein geringes Zurückgebliebensein in der Entwicklung des Hodens eine mangelhafte Behaarung und bedeutende parenchymatöse und interstitielle Veränderung in der Schilddrüse gefunden worden. In den anderen Fällen unserer Hypophysengangtumoren finden sich keine hiehergehörigen Angaben.

In der Literatur über Hypophysenganggeschwülste finden wir beim Zwerg von Benda die Angabe, die Hoden seien vollständig infantil gewesen. Ferner bestand im Falle Babinski neben einer ausgesprochenen Adipositas bei dem 17 jährigen, noch nicht menstruierten Mädchen ein infantiles Genitale. Die Ovarien und der Uterus entsprachen einem 8 jährigen Mädchen. Babinski denkt an eine Hemmung der Genitalentwicklung infolge frühzeitigen Auftretens des Tumors. Der Fall gleicht in Bezug auf das jugendliche Alter, die Genitalhypoplasie, den Sitz des Tumors und seine histologische Beschaffenheit unseren Hypophysenganggeschwülsten 1 und 2, während er in Bezug auf die Adipositas nur mit dem 2. Falle übereinstimmt.

Ähnliche Angaben finden sich auch bei andersartigen, aber ähnlich lokalisierten Tumoren ohne Akromegalie. So z. B. bei Pechkranz (17jähriges männliches Individuum): Körperbau dem weiblichen Typus genähert, Penis wie bei einem 5jährigen Knaben, Hoden sehr klein, Haut außer am Capillitium haarlos. In einem der Fälle von Boyces und Beadles (35jährige Frau) fehlten die Haare ad pubes und in der Axilla. Im zweiten Falle von Zak (Duraendotheliom bei einem 46jährigen Mann) bestand ein Knochenbau von ausgesprochen weiblichem Typus, spärlicher Bartwuchs und Pubes, endlich Hypospadie.

In unserem Hypophysenadenom, Fall 2, war der Uterus auffallend klein, schlaff, häutig und im Falle 1 war der Schamberg wenig behaart. In dem mit Dr. Götze publizierten Falle (24jähriger Mann) bestand eine ausgesprochene Hodenatrophie und Schilddrüsenschädigung, ferner Ausfall der Barthaare und der Haare am Genitale und der Axilla.

Es muß genügen auf alle diese Vorkommnisse hinzuweisen. Sie zu erklären, sind wir derzeit noch nicht in der Lage. Ein jeder solcher Fall birgt in sich eine Fülle ungelöster Fragen. Wir können vorläufig bloß Material sammeln, um zu einer Lösung dieser Fragen in der Zukunft beizutragen.

VI. Über die Sella turcica bei Hypophysentumoren.

Es soll hier das Verhalten der Sella turcica bei den verschiedenen Wachstumstypen der Hypophysengeschwülste berücksichtigt werden, die wir oben kennen gelernt haben und dann der Versuch unternommen werden, aus dem Röntgenbild einen Schluß auf die Wachstumsrichtung der Neubildung zu machen. Ist ein solcher Schluß möglich, so wären wir oft in der Lage, schon am Lebenden sagen zu können, ob der vorliegende Hypophysentumor die Hirnbasis schädigt oder nicht. Von welchem Interesse es aber ist, sich über diesen Punkt Klarheit zu verschaffen, haben wir oben gesehen.

Vorher einige Bemerkungen über die normale Anatomie der Sella turcica.

Es kommt uns hier in erster Linie darauf an, die Tiefe und Geräumigkeit einer Sattelgrube beurteilen zu können. Beide

variieren schon unter normalen Verhältnissen in gewissen Grenzen (ausführlicher darüber bei Wenzel und Engel) und hängen vom Verhalten der Sattellehne, des das Tuberculum sellae tragenden Sattelwulstes und des Bodens der Sella ab.

Die Sattellehne variiert sehr bedeutend in ihrem Verhalten. Sie kann sehr hoch sein und so stark nach vorne geneigt, daß sie beim Blick von oben den Zugang zur Sella gänzlich verdeckt. Man kann dann erst von vorn oben in die Sattelgrube sehen. Es kann aber die Sattellehne auch niedrig sein und dann ist der Zugang in die Sella von oben her freier.

Der Sattelwulst bildet die vordere Begrenzung des Sattels. Seine obere Fläche (Fig. 36*a*) liegt in der Regel parallel dem Planum sphenoidale *(c)*, jedoch meist etwas tiefer und durch den Sulcus opticus *(b)* von demselben getrennt. Die vordere Begrenzung dieses Sulcus ist vom Limbus sphenoidalis gebildet. Es gibt nun Fälle, in denen die obere Fläche *(a)* des Wulstes statt horizontal zu sein mehr nach hinten unten abfällt. Dadurch wird der Zugang zum Sattel etwas weiter.

Der Boden der Sella ist meist ganz leicht konkav, seine Fläche fällt seitlich, ohne eine scharfe Kante zu bilden, gegen die mittlere Schädelgrube ab. Es ruht somit der Türkensattel auf einer Erhöhung der mittleren Schädelgrube.

Gelegentlich der Entnahme der zahlreichen, für den ersten Teil unserer Arbeit bestimmten, normalen Hypophysen stießen wir bei einem 13jährigen Knaben auf folgenden Befund in der Sattelhöhle. Dieselbe war von normaler Konfiguration. Unten an der vorderen Fläche der Sattellehne, genau median erhebt sich in der Richtung nach vorne oben, also in den Sattelraum hinein eine große, kegelförmige Knochenerhebung, an deren Spitze ein kleines Partikelchen hyalinen Knorpels sich findet. Dieser stachelförmige Knochenfortsatz wurde entkalkt und in Serien zerlegt. Histologisch bestand er aus einer dünnen Corticalis, spärlichen Knochenbälkchen und einem zelligen, mit wenigen Fettzellen untermischten Knochenmark.

Wenzel gibt an, an der Innenfläche der Lehne und an anderen Stellen der Sattelhöhle kleinere und größere Knochenauswüchse gesehen zu haben und Engel sah an der vorderen Fläche der Lehne in ihrer Mitte ein hanfkorngroßes Höckerchen.

Solche sahen auch wir an zwei Schädeln. Sie scheinen auch nicht sehr selten zu sein. Dagegen ist das Vorkommen eines so großen Höckers wie in unserem erwähnten Falle entschieden nicht häufig. Unter den vielen Schädeln der Musealsammlung fand sich nur ein einziger (Nr. 585), der diesen Höcker in der gleichen Größe, wie beim 13jährigen Knaben, aufweist und den wir in der Fig. 36, *e*, abbilden. Sein Charakteristikon ist, um es nochmals zu wiederholen, der genau mediane Sitz des Höckers, der Ursprung an der vorderen Fläche der Sattellehne und das Vorspringen desselben in der Richtung nach vorne oben in die Sattelhöhle hinein.

Zum Verständnis dieses Knochenhöckers ist es notwendig, einiges über den kranialen Teil der Chorda dorsalis zu sagen, mit deren Untersuchung sich



Fig. 36.

namentlich Heinrich Müller, Froriep und Giuseppe Levi beschäftigt haben. Die Chorda verläßt beim Embryo die Wirbelsäule an der Spitze des Zahnes des Epistropheus und tritt, sich genau in der Medianebene haltend, in den Sphenooccipitalknorpel ein. Er verläßt bald denselben an der ventralen Fläche, um weiter vorne wieder in ihn einzutreten und mit einer kleinen Krümmung in der Sattellehne, also im hinteren Sphenoidale zu enden. Bei der Ossifikation schwindet später die Chorda spurlos und nur kleine Reste können in der Synchondrosis sphenooccipitalis liegen bleiben. Diese geben das Material ab zur Bildung der Chordome oder Physalidengeschwülste.

Das vorderste, in der Sattellehne steckende Ende der Chorda entfernt sich mit zunehmendem Alter der Embryonen von der Hypophyse immer mehr, obwohl die Sella sich sehr beträchtlich vergrößert. Es erhellt daraus, daß dieses vordere Ende »allmählich dorsalwärts verschoben werde« (Levi).

Für unsere Fälle müssen wir uns nun vorstellen, daß das vordere Chordaende eben nicht dorsalwärts verschoben wurde und

in dem Maße, als sich die Sella vergrößerte, allmählich in dieselbe hineinzuragen begann. Hiebei ist sie vom Knorpel, später Knochen umgeben und dieser formiert den oben beschriebenen Höcker. Dieser entspricht in seiner Lage vollkommen dem vorderen Chordaende. Trotzdem waren wir nicht in der Lage, in dem, in Serien zerlegten, Knochenhöcker Chordareste nachzuweisen. Doch erklärt sich das damit daß, wie oben gesagt, die Chorda bei der Ossifikation schwindet.





Fig. 37.

Zum Verständnis der unten abgebildeten Röntgenaufnahmen von pathologischen Schädeln ist es notwendig, ein Röntgenbild einer normalen Sella voranzuschicken. In Fig. 37 ist *a* die Sattellehne, *b* die Sattelhöhle, *c* der Sattelwulst. Der Schatten der Processus clinoidei antici (*d*) ist so situiert, daß er die Sella scheinbar nach oben abschließt. *e* ist der dorsale Grenzkontur des sehr dunkeln Schattenfeldes *f*, das Schüller die basale Schattenstufe nennt. Diese ist für uns zum Zwecke der Orientierung wichtig. Unter normalen Umständen steht der Boden der Sella zirka 1 *cm* über dem dorsalen Grenzkontur der basalen Schattenstufe.

Wir gehen zur Besprechung des Türkensattels bei Hypophysentumoren über. Nehmen wir zunächst den einfachen Fall eines Hypophysentumors, der in der Sella zur Entwicklung kam und sich auch auf die Sella beschränkte.

1. Museal Nr. 822. Dieser Schädel findet sich bei Jos. Engel als 14. Beobachtung beschrieben und in Fig. VII, Tafel 2, abgebildet. Nach Engel stammt er von einem plötzlich gestorbenen, 44jährigen Schneidergesellen, bei dem Blutaustritt in allen Gehirnkammern, im linken Streifenhügel am Hirnanhang und in der hinteren Schädelgrube gefunden wurde.

Der Schädel ist schwer, mit sehr breitem Gesichtsteil, kräftigen Kiefern und erhaltenen Nähten. Das Schädeldach ist bis zu 7 *mm* dick. Die Furchen und Höcker stark ausgeprägt.

Die Sella turcica (Fig. 38, *Ae*) ist stark vergrößert, sie mißt 3·3 *cm* im sagittalen, 2·6 *cm* im queren und 2·5 *cm* im Tiefendurchmesser. Sie hat eine ungefähr kugelige Gestalt, vorne erstreckt sie sich unter den Sattelwulst *(a)*, welcher gleichsam »ein Dach über sie bildet«. Hinten gräbt sie sich in

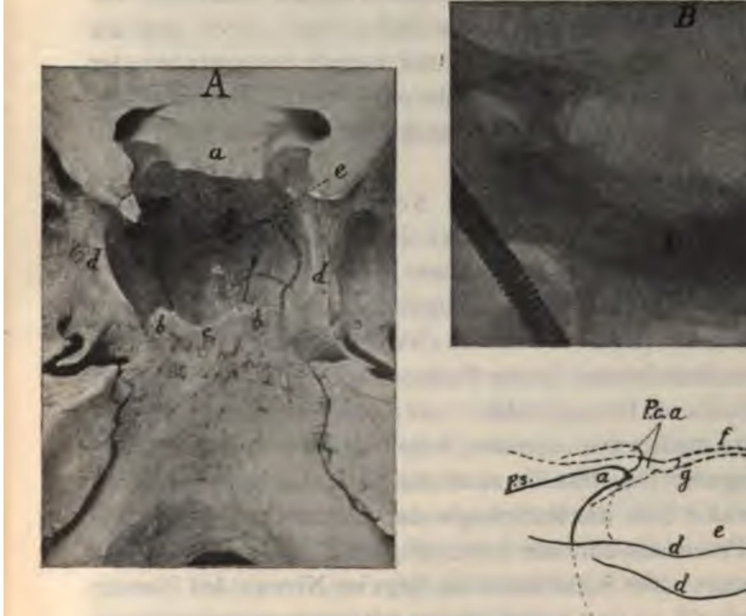


Fig. 38.

die Pars basilaris des Hinterhauptbeines ein und unterhöhlt die Lehne. Dieselbe ist jetzt an den Stellen *bb* abgebrochen, ist aber bei Engel noch abgebildet und beschrieben. In der Fig. 38, *A*, ist die abgebrochene Sattellehne als punktierter Kontur genau nach dem Bilde Engels eingezeichnet. Danach erstreckt sich die Lehne in der Richtung nach vorne-oben so weit, daß sie mit dem linken Processus clinoideus anticus verwächst und den Einblick in die Sella fast vollständig verwehrt.

Während normaliter der Boden der Sattelgrube höher liegt als der Boden der Schläfengruben, ist es hier umgekehrt. Dementsprechend ist hier die Sella beiderseits durch zwei scharfe, konkave Kanten *(d)* begrenzt, so zwar, daß die für die innere Carotis bestimmte Furche zum großen Teile fehlt. Der Boden der Sella *(e)* ist durchscheinend dünn, stellenweise perforiert und wölbt sich an der Außenfläche des Schädels deutlich vor. Daselbst sind auch die Processus valginales und Alae vomeris verdünnt. Die Keilbeinhöhle ist vorne und zum kleinen Teile auch seitlich von der erweiterten Sella noch erhalten, sonst fehlt sie.

Das Charakteristische dieses Falles liegt darin, daß die Sella (Fig. 38, *A*) enorm erweitert und vertieft und trotzdem der Zugang in dieselbe von oben sehr eng ist. Der Hypophysentumor war eben auf die Sella beschränkt und wuchert nicht aus derselben nach oben hervor.

Röntgenbild. (Herr Dr. A. Schüller, der sich in eingehender Weise mit der Röntgenologie des normalen und pathologischen Schädels befaßt, war so freundlich, diese und die folgenden Aufnahmen im Röntgeninstitute des Allgemeinen Krankenhauses [Doz. Holzknecht] anzufertigen und die Befunde aufzunehmen. In der Fußnote auf Seite 51 und 52 der »Schädelbasis im Röntgenbilde« von Schüller findet sich eine Voranzeige meiner vorliegenden Arbeit, jedoch mit unrichtiger Quellenangabe. Daselbst ist auch die bisher vorliegende, spärliche Literatur über die Radiologie der Sellausuren angeführt.)

Die Processus clinoidei antici (Fig. 38 *B*, *C*, — *P. c. a.*) sind gut zu sehen. Der Sattelwulst *(a)* liegt im Niveau des Planum sphenoidale *(P. s.)* und endet hinten mit einer scharfen Kante. Der Kontur derselben biegt scharf nach vorne-unten um und geht in die vordere Begrenzung der erweiterten Sella *(e)* über. Der noch erhaltene Teil der Sattellehne *(b)* hat eine normale Stellung. Die dorsale Begrenzung der »basalen Schattenstufe« *(h)* wird von zwei Konturen gebildet *(d, d)*, die die Projektion des Bodens der mittleren Schädelgrube darstellen. Während normalerweise der Sellaboden zirka 1 *cm* über dem dorsalen Grenzkontur der basalen Schattenstufe liegt, ist er hier gar nicht zu sehen, da er, wie der Vergleich mit dem Schädel zeigt, unter diesen Kontur hinunterreicht und im Bereiche des dunkeln

Schattenfeldes *(h)* nicht zu sehen ist. Die Keilbeinhöhle in ihrem vorderen Anteile erhalten.

Das, worauf es uns hauptsächlich ankommt, nämlich zu zeigen, daß der Zugang zur Sattelhöhle auch im Röntgenbilde als eng erkanntwerden kann, kommt hier infolge des Fehlens der Lehne nicht ganz zum Ausdrucke. Doch haben wir in der Skizze *C* uns das fehlende Stück der Lehne nach der Fig. *A* ergänzt *(f)* und sehen, daß der Zugang zur Sattelgrube *(a—g)* tatsächlich sehr eng ist.

Über die richtige Tiefe der erweiterten Sella kann uns das Röntgenbild nur dann belehren, wenn ihr Boden nicht unter dem dorsalen Grenzkontur der basalen Schattenstufe sinkt, also nur bei nicht sehr bedeutender Aushöhlung. Jede weitere Vertiefung bleibt im Röntgenbilde unkenntlich, weil von dem tiefen Schatten bedeckt.

2. Museal Nr. 4331. Der Schädel stammt vom Falle I unserer Hypophysenganggeschwülste. Es bestand hier folgendes Verhältnis: Der Tumor entwickelte sich im Infundibulum und wuchs nicht nur gegen den dritten Ventrikel hinauf, sondern auch in die Sella hinunter, daselbst die Hypophyse zum größten Teil substituierend (siehe Fig. 9 *A*).

Der Schädel ist sehr groß, leicht, zart gebaut, die Nähte erhalten, stellenweise diastatisch. Die Synchondrosis spheno-occipitalis (Fig. 39, *Ad*), welche spätestens im 18. Lebensjahre schwindet, ist hier noch weit klaffend. Das Schädelinnere geräumig. Die Inpressiones digitatae sehr tief, stellenweise usuriert (Volumzunahme des Schädelinhaltes).

Die Sella (Fig. 39, *Ae*) von obenher weit zugänglich, eher seicht. Der Sattelwulst *(a)* ist fast vollständig verstrichen. Der Knochen fällt vom Limbus sphenoidalis *(b)* steil nach unten-hinten ab, so daß sich die Sella vorne scheinbar mit dem Limbus sphenoidalis begrenzt. Die obere Hälfte der Lehne *(c)* und die Processus clinoidei postici fehlen. Die Sella weder vertieft noch konkav ausgehölt.

Die Form der in diesem Falle seichten und von oben weit zugänglichen Sella ist durch das Verstrichensein des Wulstes und die Resorption der Lehne bedingt.

Röntgenbild: (Fig. 39 *B., C*). Der vom Planum sphenoidale *(P. s.)* und der Lamina cribrosa gebildete Bogen sehr stark dorsal-konkav. Der Schatten der Processus clinoidei antici *(P. c. a.)* normal. Der Kontur des Sattelwulstes *(a)* fällt vom Limbus sphenoidalis unter rechtem Winkel zum Planum sphenoidale nach hinten ab. Der Boden der Sella *(e)* steht in normaler Höhe über dem dorsalen Grenzkontur *(h)*, der basalen Schattenstufe *(i)* und zeigt eine normale Wölbung. Die Sattellehne *(c)* fehlt in ihrem oberen Anteile.

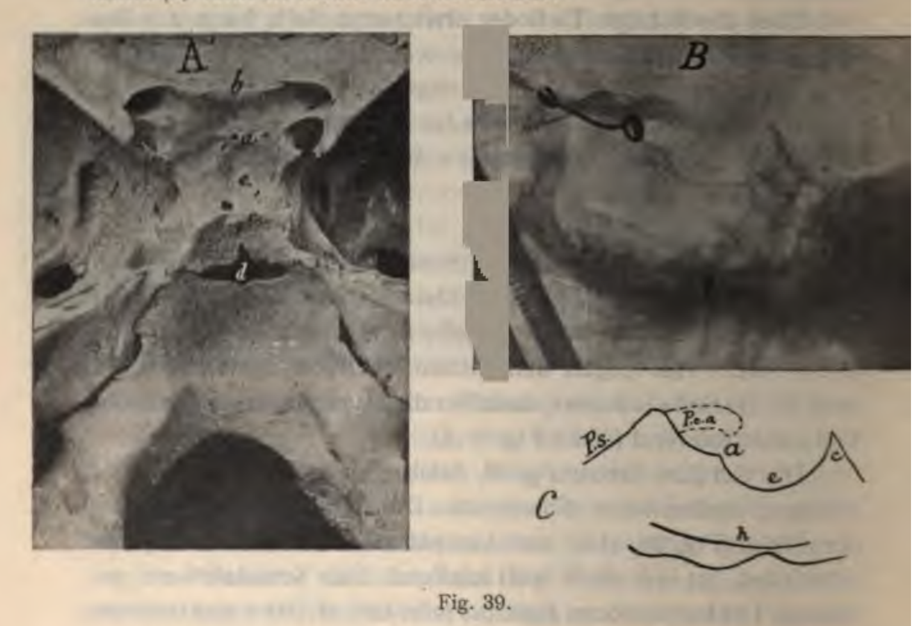


Fig. 39.

Im Röntgenbilde kommt die normale Größe des Türkensattels und die Erweiterung seines Zuganges von oben recht gut zum Ausdrucke.

Fast ganz die gleichen Verhältnisse bestanden auch in unserem Falle 2. Bei diesem extrasellar sitzenden Tumor war die Sella vollständig normal groß. Das Röntgenbild derselben ist bei Schüller Taf. 6, Fig. 6, zu sehen.[1]

[1] Es ist mir inzwischen ein dritter Fall von extrasellarem Hypophysentumor mit normal großer Sella vorgekommen, nur daß hier der Tumor ein gewöhnliches Adenokarzinom war. Dieser Fall soll später für sich genauer mitgeteilt werden.

3. Museal Nr. 759. Der Schädel stammt von dem als Fall I beschriebenen, malignen Adenom der Hypophyse, welches in der Sella entstanden, mit einem dicken Anteile aus ihr emporgewachsen war und auf das Gehirn übergegriffen hatte.

An der Schädelbasis fallen zunächst die durch Usur bedingte Eröffnung beider oberen Labyrinthbögen und der rechten Paukenhöhle auf. Die Sattelgrube (Fig. 40, *Ae*) ist ungemein groß, $3^1/_2$ *cm* lang, ebenso breit und $2^1/_2$ *cm* tief. Am Keilbein erscheint der Körper und die Wurzeln seiner Flügel zum großen Teil resorbiert. (Die der Stelle *f* entsprechende Partie ist rechts abgebrochen.) Vorne begrenzt sich der Defekt bogenförmig mit dem Limbus sphenoidalis *(a)*. Der Sattelwulst und die Processus clinoidei antici fehlen vollständig, der Sulcus opticus *(g)* zum größten Teile. Der hintere Rand des Defektes *(b)* liegt 2 *cm* vor dem Foramen occipitale; es fehlt somit die Lehne und der vordere Teil der Pars basilaris des Hinterhauptbeins. Der leicht aufgeworfene Defektrand *(c)* nähert sich beiderseits auf 5 *mm* dem Foramen ovale. Die Sella ist stark vertieft. Der ehemalige knöcherne Boden derselben legt sich unten dem Boden der Keilbeinhöhle und vorne den Conchae sphenoidales eng an, ist zum größten Teil defekt und liegt überhaupt nur noch in Form von dünnen Plättchen mit zerfressenen Rändern vor *(d)*. Die Keilbeinhöhle ist somit nur noch in Form enger Spalten vorhanden. Auch der Boden der Keilbeinhöhle *(e)* ist nach unten vorgebaucht, von größeren und kleineren Defekten durchsetzt und eigentlich nur dort, wo er von den Alae vomeris gestützt wird, intakt. Im Bereiche der Pars basilaris ossis occipitis zeigt der Knochendefekt durch Usur eröffnete Diploe.

Wir sehen also, daß entsprechend dem in der Sella entstandenen und von da aufs Gehirn übergreifenden Tumor die Schädelusur folgende zwei Eigenschaften des Schädels 1 und 2 in sich vereinigt: Die Sattelgrube ist in allen Dimensionen vergrößert, zugleich aber nach oben hin weit offen.

Röntgenbild: (Fig 40, *B.*, *C.*) Das Planum sphenoidale *(P. s.)* begrenzt sich nach hinten mit dem Limbus *(a)*. Von da an fehlt der Sulcus opticus, der Sattelwulst und die hinteren Teile der Crista sphenoidalis mit den Processus clinoidei antici. Das Dorsum sellae fehlt vollständig. Der Boden der





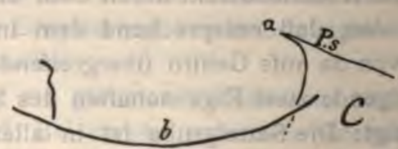


Fig. 40.

Sella wird hier (wie beim Schädel 1) im Bilde vom dorsalen Grenzkontur *(b)* der basalen Schattenstufe *(c)* gebildet. In Wirklichkeit liegt der Boden tiefer, ist aber in dem dunkeln Schatten *(c)* nicht zu sehen.

Es ist somit im Röntgenbilde sehr deutlich zu sehen, daß die Sella sehr stark vergrößert und von oben her weit zugänglich ist. Eine ähnliche Beschaffenheit zeigt die Sattel-





Fig. 41.

usur im Röntgenbilde beim Falle Fuchs, was uns veranlaßt anzunehmen, daß auch in diesem Falle ein stark gegen die Hirnbasis emporwachsender Hypophysentumor vorliege.

4. Museal Nr. 1100. Der Schädel stammt von dem als Fall V beschriebenen Hypophysengangtumor. Es handelt sich um eine sehr große, in der Hypophyse entstandene Cyste, die zuletzt malign wurde, nach unten das Pharynxdach, nach oben die Dura sehr stark emporwölbte und sich tief in die Hirnbasis eindrückte.

An der Schädelbasis (Fig. 41, *A*) befindet sich ein $4^1/_2$ *cm* langer und 4 *cm* breiter penetrierender Defekt. Derselbe sitzt median, reicht aber rechts etwas weiter als links. Es fehlen vom Keilbein der Körper und die Wurzeln seiner Flügel vollständig, ferner die vordere größere Hälfte der Pars basilaris *(Pb)* des Hinterhauptbeins und die Spitzen der Pyramiden *(P)*.

Das Planum sphenoidale *(a)* in seinem hinteren Anteile rauh, wie von unten gehoben und mit einem scharfen Rande absetzend *(a)*, der die vordere Begrenzung des Defektes bildet. Es fehlen der Sulcus chiasmatis, der Sattelwulst, die Processus clinoidei antici und rechts überdies die mediale Begrenzung der Fissura orbitalis superior und das Foramen rotundum. Die Pyramidenspitzen sind abgeschliffen. Die Fissura sphenopetrosa, petrooccipitalis und der Canalis caroticus münden in den großen Defekt, ein Foramen lacerum gibt es nicht mehr. Im Bereiche des defekten vorderen Teiles der Pars basilaris des Hinterhauptbeins ist die Tabula externa nach unten, die interna nach oben stark abgebogen, zwischen beiden liegt die Diploe frei *(b)*. Auch hier ist der Defekt rechts größer als links.

Das Vomer *(c)*, dessen Alae resorbiert sind, ragt frei in den Defekt hinein. An der Außenfläche des Schädels erscheint der Defekt kleiner als innen. Rechts ist die Lamina medialis des Processus pterygoideus z. Th. resorbiert. Von der Keilbeinhöhle ist nur nach links ihre vordere Begrenzung, die Concha sphenoidalis, vorhanden. Vom Defekt aus lassen sich die hinteren Enden der Nasenmuscheln übersehen (Fig. 41, *A*).

Wir haben somit nicht bloß einen, entsprechend der Größe der Geschwulst, bedeutenden Defekt an der Schädelbasis, sondern dieser ist, entsprechend dem Vorspringen der Geschwulst gegen den Pharynx und die Hirnbasis nicht nur nach unten, sondern auch nach oben hin weit offen.

Röntgenbild (Fig. 41, *B*): Der hintere Teil des Planum sphenoidale *(a)* ist stark gehoben und bildet infolgedessen mit der Lamina cribrosa einen dorsalwärts stark konkaven Bogen. Es fehlt der Schatten der Alae minores, des Sattelwulstes, der Sattellehne, der Pyramidenspitzen und des Bodens der Sella. Von letzterem gilt hier dasselbe wie bei den Schädeln 1 und 3.

Es gleicht somit in Bezug auf den Knochendefekt das Röntgenbild dieses Falles fast vollständig dem des Schädels 3, denn das, was den wichtigsten Unterschied zwischen beiden ausmacht, nämlich das Penetrieren des Defektes nach außen im Falle 4, kann bei der Profilansicht am Röntgenbilde nicht sichtbar gemacht werden.

Fassen wir das über die Schädeldefekte Gesagte kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Beschränkt sich der Hypophysentumor auf die Sella, so ist dieselbe vergrößert, aber ihr Zugang von oben nicht erweitert.

2. Liegt ein infundibularer Tumor vor, so kann derselbe den Zugang zum Türkensattel erweitern, die Sella bleibt aber annähernd normal groß. Ähnliche Verhältnisse können aber durch allgemeine Hirndruckerscheinungen bedingt sein, und darum ist bei der Beurteilung solcher Fälle einige Vorsicht am Platze.

3. Entsteht ein Hypophysentumor in der Sella, und wuchert aus dieser nach oben gegen die Hirnbasis oder wölbt sich nur sehr stark gegen dieselbe vor, so ist die Sella vergrößert und öffnet sich weit nach oben.

4. In allen diesen Fällen gibt die Röntgenaufnahme ein charakteristisches Bild, aus dem mit einiger Sicherheit schon am Lebenden ein Schluß auf die Wachstumsrichtung der Neubildung möglich sein dürfte.

Literatur.

Allgayer, Über zentrale Epithelliageschwülste des Unterkiefers. Bruns' Beiträge, Bd. 2, p. 427, 1886.

Babinski, Tumeur du Corps Pituitaire etc. Revue neurologique. 1900, VIII, p. 531.

Beck, Über ein Teratom in der Hypophysis cerebri. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 4. p. 393, 1883.

Becker, Zur Lehre von den gutartigen, zentralen Epithelialgeschwülsten der Kieferknochen. Langenb. Arch., Bd. 47, p. 52, 1894.

Benda, 1. Zwei Fälle von Cholesteatom des Gehirns. Berl. med. Gesellsch., 3, II, 1897. Berl. kl. Woch., 1897. p. 167.

— 2. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berl. klin. Woch. 1900, Nr. 52.

— 3. Über den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri. Verhandl. der phys. Gesellsch. zu Berlin. 9, II, 1900. Arch. f. Anat. u. Phys. Physiolog. Abt. 1900, p. 373.

— 4. Pathologische Anatomie der Hypophysis. Im Handbuch der patholog. Anat. des Nervensystems von Flatau, Jacobsohn und Minor. Bd. 2, p. 1418, 1904.

Beneke, 1. Zur Frage der meningealen Cholesteatome. Virch. Arch. Bd. 142, 1895.

— 2. Zur Frage der meningealen Cholesteatome. Berichtigung. Virch. Arch., Bd. 149, p. 95, 1897.

Bennecke, Beiträge zur Kenntnis der zentralen, epithelialen Kiefergeschwülste. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 42, p. 424, 1896.

Berger Artur, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 54, Heft 5 u. 6.

Blasius, Ein Fall von Epidermoid (Perlgeschwulst) der Balkengegend. Virch. Arch., Bd. 165, p. 504, 1901.

Bonorden, Über ein meningeales Cholesteatom mit Haaren und Talgdrüsen. Ziegl. Beitr., Bd. 11, 1892.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.

Bostroem, Über piale Epidermoide, Dermoide und Lipome und durale Dermoide. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat., Bd. 8, p. 1, 1897.

Boyces u. Beadles. A further contribution to the study of the hypophysis cerebri. Journ. f. Patholog. and Bacteriol., I., 1893.

Büchtemann, Cystom des Unterkiefers, bei dem die Cysten aus Wucherungen des Mundepithels hervorgegangen sind. Langenb. Arch., Bd. 26, p. 249, 1881.

Burr, A case of Adiposis dolorosa with necropsy. Journ. of nerv. and ment. dis. 1900.

Cagnetto, Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor. Virch. Arch., Bd. 176, p. 115.

Cestan und Halberstadt, Epithelioma kystique de l'hypophyse. Revue neurologique 1903, p. 1180.

Coulon William de, Über Thyrevidea und Hypophysis der Cretinen. Virch. Arch., Bd. 147, p. 53.

Denecke, Beitrag zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. J.-D., Göttingen, 1893.

Derujinsky, Über einen epithelialen Tumor im Unterkiefer (Epithelioma adamantinum). Wien, klin. Woch., 1890, p. 775.

Dürck, Atlas der pathologischen Histologie. Bd. III, in Lehmann's Handatlanten Bd. XXII, p. 378 u. Taf. 79, Fig. 2.

Economo, Zur Entwicklung der Vogelhypophyse. Sitzungsberichte der Akad. d. Wiss. in Wien, Bd. 108, p. 281, 1899.

Eisenlohr, Zur Kasuistik der Tumoren der Hypophyse Virch. Arch., Bd. 68, 1876, p. 461.

Engel Jos., Über den Hirnanhang und den Trichter. J.-D., Wien, 1839.

Erdheim, 1. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Ziegl. Beitr., Bd. 33, 1903, p. 158.

— 2. I. Über Schilddrüsenaplasie. II. Geschwülste des Ductus thyreoglossus. III. Über einige menschliche Kiemenderivate. Ziegl. Beitr., Bd. 35, 1904, p. 366.

Ernst, 1. Studien über normale Verhornung mit Hilfe der Gram'schen Methode. Arch. f. mikr. Anat. u. Entr., Bd. 47, 1896, p. 669.

— 2. Studien über pathologische Verhornung mit Hilfe der Gram'schen Methode. Ziegl. Beitr., Bd. 21, 1897, p. 438.

Fahr, Papillom an der Basis des dritten Hirnventrikels. Münchn. med. Woch. 1903, p. 1987.

Falkson, Zur Kenntnis der Kiefercysten. Virch. Arch., Bd. 76, p. 504, 1879.

Frank H., Ein Fall von Cholesteatom der weichen Hirnhäute. J.-D., Marburg, 1897, Ref. Schmidt's Jahrb., Bd. 256, p. 119.

Franke, Über das Atherom, besonders in Bezug auf seine Entstehung (das Epidermoid). Langenb. Arch., Bd. 34, 1887, p. 507.

Fröhlich Alfr., Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien, klin. Rundschau 1901, Nr. 47, 48.

Froriep, Kopfteil der Chorda dorsalis bei menschlichen Embryonen. Beitr. zur Anat. u. Embryologie als Festgabe für Jakob Henle. Bonn, 1882, p. 26.

Fuchs Alfr., Zur Frühdiagnose der Hypophysistumoren. Wien, kl. Woch., 1903, Nr. 6, p. 151.

Gaupp, Über die Anlage der Hypophyse bei Sauriern. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entr., Bd. 42, 1893, p. 569.

Gläser, Mitteilungen von der ersten Abt. der medizin. Station des Hamburger Allgem. Krankenh. Berl. kl. Woch., 1883, Nr. 52, p. 809.

— Untersuchungen über Cholesteatome und ihre Ergebnisse für die Lehre von der Entstehung der Geschwülste. Virch. Arch., Bd. 122, p. 389, 1890.

Götzl und Erdheim, Zur Kasuistik der trophischen Störungen bei Hirntumoren. Zeitschrift f. Heilkunde, 1905.

Haasler, Die Histogenese der Kiefergeschwülste. Langenb. Arch., Bd. 53, p. 749, 1896.

Henle, Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. 1871, III. Bd.

Heschl, Über Dermoidcysten. Prager Vierteljahrschrift. 1860. Bd. 68, p. 36.

Hildebrandt, Über sekundäre Implantation von Haaren in Dermoidcysten. Ziegl. Beitr., Bd. 7, 1890, p. 159.

v. Hippel, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysistumoren. Virch. Arch., Bd. 126, 1891, p. 124.

Höhl, Über einen Fall von Endothelioma cysticum der Hirnbasis. Münchn. med. Woch., 1903, p. 309.

Ingermann, Zur Casuistik der Hypophysistumoren. J.-D., Bern, 1889.

Key und Retzius. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. 1. Hälfte, 1875.

Kolaczek, Ein cystisches Adenom des Unterkiefers etc. Langenb. Arch., Bd. 21, 1877, p. 442.

Köliker-Ebner, Gewebelehre. Bd. 3, 1902.

Kraushaar, Entwicklung der Hypophysis und Epiphysis bei Nagetieren. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 41, p. 79, 1885.

Kruse, Über die Entwicklung cystischer Geschwülste im Unterkiefer. Virch. Arch., Bd. 124, p. 136, 1891.

Langer, Über cystische Tumoren im Bereiche des Infundibulum cerebri. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 13, p. 57, 1892.

Levi Giuseppe, Beitrag zum Studium der Entwicklung des knorpeligen Primordialcraniums des Menschen. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entr., Bd. 55, 1900, p. 341.

Loeb, Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Zentralbl. f. innere Mediz., 1898, p. 893.

Luschka, Der Hirnanhang und die Steißdrüse des Menschen, 1860.

Madelung, Über Verletzungen der Hypophyse. Langenb. Arch., Bd. 73, p. 1066.

Margulíés, Über ein Teratom der Hypophyse bei einem Kaninchen. Neurolog. Zentralbl., 20. Jahrg., 1901, p. 1026.

Mayer Angelus, Ein Fall von Cholesteatom des Gehirns. Wiener Medizinalhalle, 1860, Nr. 8, p. 61.

Meyer Ludwig, Die Epithelgranulationen der Arachnoidea. Virch. Arch., Bd. 17, 1859, p. 209.

v. Mihalkovics, Wirbelsäule und Hirnanhang. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entr., 1875, Bd. 11, p. 389.

Mikulicz, Beitrag zur Genese der Dermoide am Kopfe. Wien, med. Woch., 1876, Nr. 39 u. f.

Mohr, Mitteilungen für neuropathologische Studien. Caspers Wochenschrift, 1840. Ref. in Schmidts Jahrb., Bd. 30, 1841, p. 335.

Müller Joh., Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Erste Lieferung, p. 50, 1838.

Müller Heinrich, Über das Vorkommen von Resten der Chorda dorsalis bei Menschen nach der Geburt und über ihr Verhältnis zu den Gallertgeschwülsten am Clivus. Zeitschr. f. rationelle Medizin, dritte Reihe, Bd. 2, 1858, p. 202.

Nehrkorn, Ein Fall von meningealer Perlgeschwulst. Ziegl. Beitr., Bd. 21, p. 73, 1897.

Neumann, Ein Fall von Unterkiefergeschwulst, bedingt durch Degeneration eines Zahnsackes. Langenb. Arch., Bd. 9, p. 221, 1867.

Onanoff, Sur un cas d'epithelioma. Thèse de Paris 1892.

Pechkranz, Zur Kasuistik der Hypophysistumoren (Sarkoma angiomatodes hypophyseos cerebri). Neurologisches Zentralblatt, 18. Jahrg., 1899, p. 203.

Peremeschko, Über den Bau des Hirnanhanges. Virch. Arch., Bd. 38, p. 329, 1867.

Pick Ludwig, Das Epithelioma chorioectodermale. Berl. klin. Woch., 1904, p. 158.

Pincus, Das zentrale Cystadenom der Kiefer. Langenb. Arch., Bd. 72, 1904, p. 995.

Rabl Hans, Histologie der normalen Haut des Menschen. In Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten, erste Abt., 1901.

Rath, Beitrag zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri. Graefe's Arch., Bd. 34, Abt. 4, p. 81, 1888.

Regnault, Die malignen Tumoren der Gefäßscheide. Langenb. Arch., Bd. 35, p. 50, 1887.

Saint-Remy G., Contribution à l'histologie de l'hypophyse. Archives de Biologie, T. XII, 1892.

Ribbert, 1. Über die Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 1 bis 4.

— 2. Geschwulstlehre, 1904.

Rippmann, Über einen bisher nicht beobachteten Fall multipler Intrafoetation in- und außerhalb der Schädelhöhle. J.-D., Zürich, 1865.

Rokitansky, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II, 1856.

Ruge, Papilliformes Atherom des Rückens mit zahlreichen Riesenzellen. Virch. Arch., Bd. 136, p. 523.

Sachs Theodor, Einschnürung der Sehnerven durch gespannte Gefäße der Hirnbasis. Arch. f. Augenheilk., Bd. 26, 1893, p. 237.

Salzer, Zur Entwicklung der Hypophyse bei Säugern. Arch. f. mikr. Anat. u. Entr., Bd. 51, 1898, p. 55.

Saxer, Ependymepithel, Gliome und epitheliale Geschwülste des Zentralnervensystems. Ziegl. Beitr., Bd. 32, 1902, p. 276.

Scaffidi, Über den feineren Bau und die Funktion der Hypophysis des Menschen. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entr., Bd. 64, p. 235, 1904.

Schmidt M. B., Über die Pacchionischen Granulationen und ihr Verhältnis zu den Sarkomen und Psamenomen der Dura mater. Virch. Arch., Bd. 170, 1902, p. 429.

Schönemann, Hypophysis und Thyreoidea. Virchow Arch., Bd. 129, 1892.

Schüller A., Die Schädelbasis im Röntgenbilde. In: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Ergänzungsb. 11, 1905.

Selke W., Über ein epitheliales Papillom des Gehirns. J.-D., Königsberg, 1891.

Sonnenburg, Ein Fall von Cystosarkom des Gehirns. Langenb. Arch., Bd. 25, p. 938, 1880.

Stewart, Tumors involving the hypophysis. Boston medical and surgical Journal, 1899, Bd. 140, p. 501.

Stieda H., Über das verkalkte Epitheliom. Bruns' Beitr., Bd. 15, 1896, p. 797.

Stoerk und Erdheim, Über cholesteatomhältige Mammaadenome, Wiener kl. Wochenschr., 1904, Nr. 13.

Strümpell, Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 11, p. 51.

Suchanek, Ein Fall von Persistenz des Hypophysenganges. Anat. Anzeiger, 2. Jahrg., 1887, p. 520.

Thom, Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entr., Bd. 57.

Trachtenberg, Ein Beitrag zur Lehre von den arachnoidalen Epidermoiden und Dermoiden des Hirns und Rückenmarks. Virch. Arch., Bd. 154, p. 274.

Türck Ludw., Über Compression und Ursprung des Sehnerven. Zeitschr. der k. k. Gesellsch. der Ärzte zu Wien, 8. Jahrg., 1852, p. 199.

Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894.

Virchow, Über Perlgeschwülste (Cholesteatoma Joh. Müller). Virch. Arch., Bd. 8, p. 371, 1855.

Wagner E., Papilläres Cystoid der Hirnbasis. Arch. der Heilkunde, 2. Jahrg., unter: Kleine Mitteilungen, p. 94, 1861.

Walker, A case of primary osteoma of the Brain. Reports of the Society for the Study of Disease in Children. Vol. II, 1902.

Walton, Cheney und Mallory, Tumor of the pituitary body. Boston medical and surgical Journal, 1899, Bd. 141, p. 565.

Wegelin, Ein Beitrag zu den parasitischen Mißbildungen des Menschen. Bericht über die Tätigkeit der St. Gallischen naturwissenschaftlichen Gesellschaft, St. Gallen, 1860.

Weichselbaum, Zu den Neubildungen der Hypophysis. Virch. Arch., Bd. 75, p. 444, 1879.

Weigert, Beiträge zur Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia. Frankfurt a. M., 1895.

Weiss Artur, Adiposis dolorosa. Sammelreferat. Zentralblatt für die Grenzgebiete, Bd. 7, 1904, p. 56.

Wenzel, Beobachtungen über den Hirnanhang fallsüchtiger Personen. Mainz 1810.

Wilms, Mischgeschwülste. 1902.

Zak, Über Hypophysistumoren. Wiener klin. Rundsch., 1904, p. 165.

Zander, Über die Lage und die Dimensionen des Chiasma opticum und ihre Bedeutung für die Diagnose der Hypophysistumoren. Verein für wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg in Pr., 9. XI. 1896. Deutsche med. Wochenschr., 1897, Vereinsbeilage, p. 13.

Zenker, Enorme Cystenbildung im Gehirn, vom Hirnanhang ausgehend. Virch. Arch., Bd. 12, p. 454, 1857.

Ziegler, Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie. 1902, 10. Aufl., p. 403.

Figurenerklärungen für die Textfiguren.

Fig. 1. Sagittalschnitt der Hypophyse im Ausgangsfalle, etwas seitlich von der Medianebene. Darum der Hinterlappen *(H. L.)* nur tangential getroffen und ohne Zusammenhang mit dem Infundibulum *(I)*. Vergr. 9 : 1.

Fig. 2. Ein Teil der mit *Pl. e. h.* bezeichneten Stelle der Fig. 1 bei 80facher Vergrößerung. Die Partie *h* ist von einem anderen Fall hineingezeichnet, darum ohne Zusammenhang dargestellt.

Fig. 3. Speicheldrüschen, dessen Ausführungsgang *(A)* in einem anderen Schnitt in die Rathke'sche Cyste *(R. C.)* mündet. Das Drüschen schiebt sich, wie in Fig. IV *Sp* und I *Sp* (unten), unter den Hinterlappen *(H. L.)*. *D* = Duraüberzug der Sella. Neugeborenes. Vergr. 85 : 1.

Fig. 4. Medianer Sagittalschnitt einer stark ausgehöhlten Hypophyse von einem 55jährigen Individuum. Vergr. 5 : 1.

Fig. 5. Aus einer sagittalen Schnittserie einer Hypophyse vom 56jährigen Manne. Schnitt vom Anfang der Serie, wo das Infundibulum *(I)* gerade zu erscheinen beginnt, darum mit der Hypophyse noch nicht zusammenhängt. Sehr zahlreiche Plattenepithelhaufen *(Pl. e. h.)* vorne, seitlich und hinten sowie im abgeknickten Teile der Endanschwellung (*Pl. e. h.* oben). Vergr. 25 : 1.

Fig. 6. Plattenepithel *(Pl. e. h.)* und Hypophysiszellen *(Hyp. Z.)* in einem gemeinsamen, vom Bindegewebe *(B)* begrenzten Raum. 58jähriges Individuum. Vergr. 240 : 1.

Fig. 7. Entwicklung der Hypophyse des Kaninchens nach Mihalkovics. I = 5 *mm* langer Embryo, II = 6 *mm* lang, III = 12 *mm* lang, IV = 16 *mm* lang, V = 20 *mm* lang, VI = 30 *mm* lang, VII = 40 *mm* lang.

b = Arteria basilaris.
ch = Chorda dorsalis.
d = Epithel des Schlundes.
d_1 = Sattellehne.
f = Kopfdarm.
g = Ausführungsgang der Hypophyse.
h = Hypophyse.
h_1 = Hinterhirnbläschen.
i = Infundibulum.
m = Mittelhirn.
n = Mundbucht.
o = Sphenooccipitalknorpel.

p_1 = Hypophysenfortsatz.
r = Rachenhaut.
$r_1 r_2$ = Stümpfe der durchrissenen Rachenhaut.
s_1 = hinteres Keilbein.
v = Vorderhirnbläschen.
x = Stelle der durchgerissenen Rachenhaut.
y = blindes Ende des Kopfdarmes.
z = Zwischenhirn.

Fig. 8. *A. B.* Plattenepithelauskleidung des Cholesteatomfalls 1. *A* bei Haemalauneosinfärbung, *B* bei Heidenhain-Färbung, *b* = Bindegewebe, *Pfl. e* = Pflasterepithel mit Basalzellenschicht *(a)* und Keratohyalinzellen *(c)*, *d* = Hornschuppen. Immersion $^1/_{12}$. *C* = 5 Cholesteatomschüppchen vom Falle 4 mit Kernresten *(K)*, Flächenansicht. Die parallelen Ränder in 2, 3, 4 sind nicht natürlich, sondern beim Schneiden erzeugt. Vergr. 420 : 1.

Fig. 9. Fall 1. Ansicht des Tumors von der Hirnbasis. *A* Medianer Sagittalschnitt der basalen Tumorpartie. Die punktierte Linie ist der nach dem Röntgenbilde des Schädels eingetragene Kontur des Sellaprofils. Buchstabenbezeichnung in beiden Figuren übereinstimmend. Natürliche Größe.

Fig. 10. Fall 1. Ansicht des die Stelle der III. Kammer einnehmenden Tumoranteils. *V. H.* = Vorderhörner der Seitenventrikel, *Z* = Zirbeldrüse, *Kl. H.* = Kleinhirn. Natürliche Größe.

Fig. 11. Fall 1. Übersichtbild des Tumors. Vergr. 15 : 1.

Fig. 12. Fall 1. Eine Partie bei stärkerer Vergrößerung, 75 : 1.

Fig. 13. Fall 1. Stück einer Cystenwand, *d* = das die Cyste umgebende Stroma, *a* = das auskleidende Epithel, *H* = die mit Detritus erfüllte Höhle. Vergr. 50 : 1.

Fig. 14. Fall 1. Peripheres Stück eines Plattenepithelhaufens. Das zylindrische Basalzellenepithel *a* sitzt einer Membrana propria *M. p.* auf. Vergr. 250 : 1.

Fig. 15. Fall 1. *A* Epithelpartie mit deutlichen Intercellularbrücken. *B* Nekrotische Epithelzellen mit dichtem Fadennetz. Färbung nach Heidenhain. Vergr. Immersion $^1/_{12}$.

Fig. 16. Fall 2. Ansicht des Tumors von der Hirnbasis. Natürliche Größe.

Fig. 17. Fall 2. Medianer Sagittalschnitt des Hirns mit dem Tumor. Die Hypophyse *(H)* ist nach dem mikroskopischen Präparate hineingezeichnet. Natürliche Größe.

Fig. 18. Fall 2. *A* Die flordünne Cystendecke, *B* laterale Cystenwand. Vergr. 85 : 1.

Fig. 19. Fall 2. Zwei Partien aus der in Fig. 17 mit *B* bezeichneten, karzinomatösen Partie der Cystenwand. Vergr. 60 : 1.

Fig. 20. Fall 2. Eine, abgestorbene Tumornester *(c)* enthaltende Ependymgranulation *(b)* der Rautengrube. Vergr. 25 : 1.

Fig. 21. Fall 3. Ansicht des Tumors von der Hirnbasis. Natürliche Größe.

Fig. 22. Fall 3. Ansicht des die Stelle des dritten Ventrikels einnehmenden Tumoranteils. Natürliche Größe.

Fig. 23. Fall 3. Wandstück der in Fig. 22 *C* sichtbaren Cyste. Der krasse Unterschied zwischen dem Bindegewebe *(b)* und der Hirnsubstanz *(c)* entspricht dem bei der van Gieson-Färbung erzielten Färbungsresultate. Vergr. 70 : 1.

Fig. 24. Fall 3. Typische Partie des kompakten Tumoranteils. Abgestorbene *(a)* und verkalkte *(c)* Epithelmassen, von Bindegeweben *(b, d, e)* durchwachsen. Vergr. 50 : 1.

Fig. 25. Fall 3. Partie aus der knochenharten Tumorstelle. Metaplastischer Knochen *(a, b)*, tote Epithelmassen *(c)* einschließend. Vergr. 70 : 1.

Fig. 26. Fall 4. Ansicht des Tumors von der Hirnbasis. Natürliche Größe.

Fig. 27. Fall 4. Medianer Sagittalschnitt des in Fig. 26 mit *H. T.* bezeichneten Geschwulstanteiles. Vergr. 4 : 1.

Fig. 28. Fall 4. Ansicht des in die Ventrikel einwuchernden *(T)* und das rechte Stirnhirn einnehmenden *(C)* Tumors. Natürliche Größe.

Fig. 29. Fall 4. Typische Tumorpartie. Vergr. 70 : 1.

Fig. 30. Fall 5. Ansicht des Tumors von der Seite. Natürliche Größe.

Fig. 31. Fall 5. Schnitt aus einer Wandverdickung der Cyste, entstanden durch karzinomatöse Entartung ihres auskleidenden Epithels. Vergr. 70 : 1.

Fig. 32. Fall 5. Drüsenschlauch *(c)* im Zusammenhang mit dem Pflasterepithel *(a, b)*. Vergr. 400 : 1.

Fig. 33. Fall 6. Ansicht des Tumors von der Hirnbasis. Natürliche Größe.

Fig. 34. Fall 6. Ansicht des Chiasma *(Ch)* und der Sehnerven *(No)* nach Zurückschlagen des vorderen Cystenpols *(C)*. Natürliche Größe.

Fig. 35. Fall 6. *A*. Eine Zotte, deren Epithel rechts gut erhalten, links zerstört ist. Vergr. 50 : 1. *B*. Partie des die Zotten überkleidenden Epithels. Intercellularbrücken mit Knöpfchen und Protoplasmafasern. Vergr.: Immersion $^1/_{12}$. *C*. Zum größten Teil desquamiertes Pflasterepithel. Nur die Basalzellage ist erhalten. Vergr. 150 : 1.

Fig. 36. Sella turcica mit spitzem Knochenhöcker *(e)*, median an der vorderen Fläche der Sattellehne. Natürliche Größe.

Fig. 37. *A*. Röntgenbild einer normalen Sella turcica. *B*. Dazugehörige Skizze. Der Profilkontur der Sella und der dorsale Rand *(e)* der mittleren Schattenstufe.

Fig. 38. Schädel 1. *A*. Ansicht der Sella turcica. Die Sattellehne ist bei *b, b* abgebrochen und nach dem alten Bilde von Jos. Engel ergänzt (punktiert). *B*. Röntgenbild der Sella. Profilansicht. *C*. Skizze dazu. In dieselbe sind nur die hier interessierenden Linien eingetragen.

Fig. 39. Schädel 2. *A*. Ansicht der Sella turcica. *B*. Röntgenbild der Sella. Profilansicht *C*. Skizze dazu.

Fig. 40. Schädel 3. *A*. Ansicht der Sella turcica. *B*. Röntgenbild der Sella. Profilansicht. *C*. Skizze dazu.

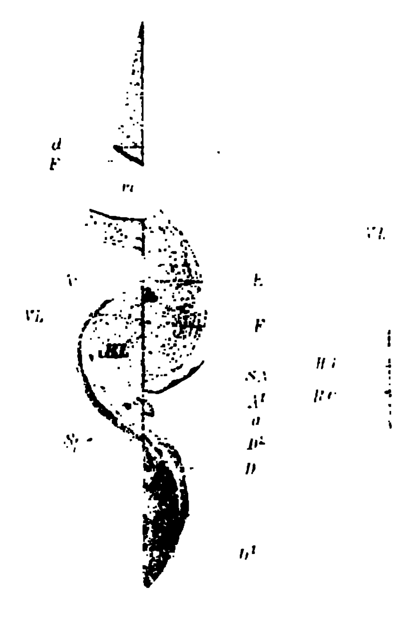
Fig. 41. Schädel 4. *A*. Die vom Hypophysentumor erzeugte Usur der Schädelbasis. *B*. Profilansicht derselben *(b)* im Röntgenbilde.

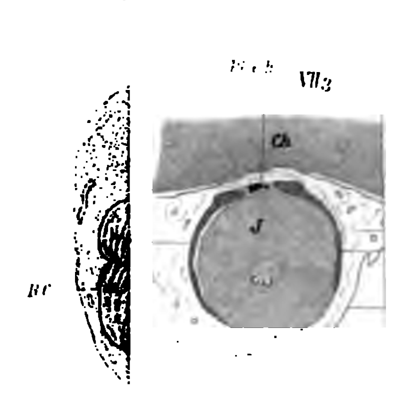
Figurenerklärungen für die Tafel.

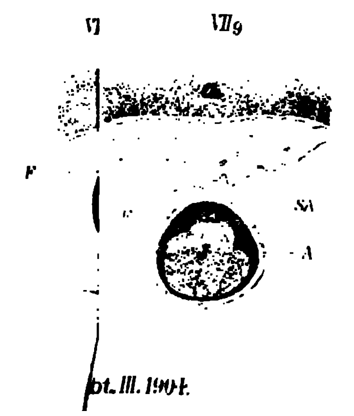
V. L. = Vorderlappen der Hypophyse.
H. L. = Hinterlappen » »
I = Infundibulum.
ri = Recessus infundibuli.
F = Fortsatz.
E = dessen Endanschwellung.
Ch = Chiasma.
R. C. = Rathke'sche Cyste.
Sp = Speicheldrüsen.
A = Arachnoidea. 1 vor, 2 hinter dem Infundibulum.
S. A. = Subarachnoideales Bindegewebe.
D = Dura.
D_1 = Duraauskleidung der Sella.
D_2 = Diaphragma sellae.
Pl. e. h. = Plattenepithelhaufen.

Die Fig. I bis V stellen ungefähr mediane Sagittalschnitte durch die Hypophyse, den Stiel und dessen Ansatz an der Hirnbasis dar.

Fig. I und II vom Neugeborenen. Vergr. 8 : 1.
Fig. III vom 49jährigen Individuum. Vergr. 5 : 1.
Fig. IV vom 54jährigen Individuum. Vergr. 5 : 1.
Fig. V vom 64jährigen Individuum. Vergr. 5 : 1.
Fig. VI vom 20jährigen Individuum. Medianer Sagittalschnitt durch die Hypophyse und den unteren Stielansatz. Das Infundibulum *(I)* durchbohrt den Vorderlappen um zum Hinterlappen zu gelangen. Es kommt daher, wie in Fig. I und III, eine Brücke von Vorderlappenparenchym = *V. L.* 1 hinter das Infundibulum zu liegen. *L* = lymphoides Knötchen, zwischen den Rathke'schen Cysten liegend. Vergr. 5 : 1.
Fig. VII vom 45jährigen Individuum. Querschnittserie des Hypophysenstieles. Schnitte aus zehn verschiedenen Höhen. Vom Chiasma ist meist nur der hinterste Anteil gezeichnet. Schematisch.




VII3
BC


VI
VII9
F
SA

Erdheim J. Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome.
Erdheim J., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Hirncholesteatome und Hypophysenganggeschwülste.
Erdheim J., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Cholesteatome des Hirns und Hypophysenganggeschwülste.
Erdheim J., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Hypophysenanatomie, normale.
Erdheim J., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Sella turcica bei Hypophysentumoren. Anatomie und Röntgenbilder derselben.
Erdheim J., Sitz. Ber. der Wiener Akad., III. Abt., Bd. 113 (1904), p. 537—726.

Erdheim J. Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome.
Sitz. Ber. der Wiener Akad., [illegible]

Hypophysenganggeschwülste [illegible]
[illegible] Sitz. Ber. der Wiener Akad. [illegible]

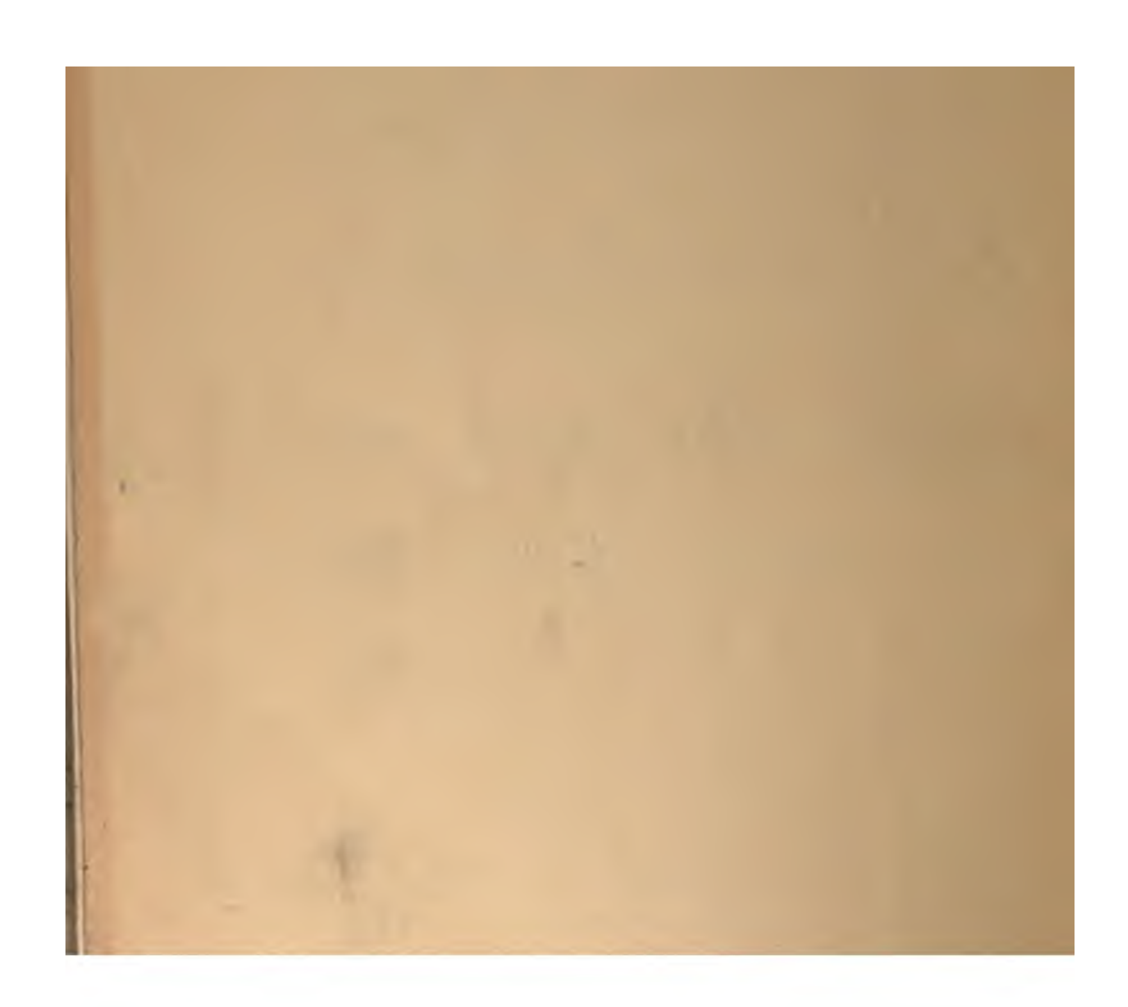
Hirncholesteatome [illegible]
[illegible] Sitz. Ber. der Wiener Akad. [illegible]

Cholesteatome des Hirns [illegible]
[illegible] Sitz. Ber. d. Wiener Akad. [illegible]

Hypophysenanatomie. [illegible]
[illegible] Sitz. Ber. der Wiener Akad. [illegible] (1904).

[illegible]






Stanford University Libraries
3 6105 007 785 228

